



UNIVERSITÀ DI PISA

**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell' Area Critica
Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia**

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

***La rete per l'emergenza coronarica nella Provincia di Pisa: analisi dei
tempi di riperfusione in pazienti con infarto miocardico acuto con
sopraslivellamento del tratto ST***

RELATORE
Prof. F . Carmassi

CANDIDATO
Nicola Nannipieri

Anno accademico 2013/2014

SOMMARIO

INTRODUZIONE	4
1. CARDIOPATIA ISCHEMICA	4
1.1 Sindromi coronariche acute	5
1.2 Infarto del miocardio.....	7
1.2.1 Definizione e classificazione.....	7
1.2.2 Epidemiologia	10
1.2.3 Fisiopatologia	13
1.2.4 Diagnosi	15
2. TRATTAMENTO INFARTO MIOCARDIO	22
2.1 Strategie riperfusiv e nei pazienti con infarto del miocardio senza sopraslivellamento tratto ST.....	22
2.2 Strategie riperfusiv e nei pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST.....	23
2.2.1 Organizzazione delle cure pre-ospedaliere.....	23
2.2.2 Indicazioni al trattamento	24
2.2.3 Ritardi temporali della terapia riperfusiv a.....	27
2.2.4 Angioplastica primaria	28
2.2.5 Terapia Fibrinolitica.....	31
2.2.5 Intervento cardiocirurgico	36
2.2.6 Pazienti non riperfusi	36
3. RETE.....	37
4. PERCORSO ASSISTENZIALE PAZIENTI CON INFARTO DEL MIOCARDIO CON SOPRASLIVELLAMENTO TRATTO ST NELLA PROVINCIA DI PISA	39
4.1 Descrizione elementi rete	40
4.2 Protocolli	41
4.3 Percorso 118.....	43

4.4 Walk-in STEMI	45
4.5 Schema per il rientro dei pazienti trattati con PCI	47
4.6 Sistema di monitoraggio dell' attività della rete.....	48
4.7 Campagna educativa	49
5. SCOPO TESI	49
6. MATERIALI E METODI.....	50
7. ANALISI DATI.....	53
7.1 Tempo totale ischemico: stratificazione provenienza.....	53
7.2 Tempo totale ischemico: altre stratificazioni	59
7.3 Le componenti del tempo totale ischemico.....	60
7.4 "Insorgenza sintomi - Primo ECG diagnostico"	62
7.5 Le componenti "insorgenza sintomi-primo ECG diagnostico"	66
7.6 Analisi dei rendimenti	67
8. CONCLUSIONI.....	70
9. BIBLIOGRAFIA.....	71

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni si è assistito a un grande miglioramento nel trattamento dell'infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto-ST. È sempre più evidente come sia importante riuscire ad offrire al numero più alto possibile di pazienti il trattamento riperfusivo adeguato nei tempi raccomandati dalle società scientifiche internazionali al fine di ridurre le dimensioni dell'area infartuata. Per permettere ciò, dall'inizio degli anni 2000, strutture con diversi livelli di tecnologia si sono integrate a formare "Reti": la rete integrata ospedale-territorio permette una diagnosi pre-ospedaliera e favorisce il trasferimento precoce del paziente nella struttura più adeguata per garantirgli la più efficace terapia riperfusiva.

Anche nella Provincia di Pisa è stato adottato tale modello organizzativo definito "Percorso Rete IMA", che stabilisce il percorso assistenziale dei pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto-ST. Tale percorso è stato sviluppato dal 2009 e revisionato nel 2013 alla luce dell'esperienza e delle nuove linee guida dell'ESC, European Society of Cardiology. Alla rete pisana hanno aderito le due unità di emodinamica della provincia (emodinamica AOUP e CNR-FGM), il Dipartimento di Emergenza-Accettazione della AOUP, l'Ospedale di Volterra, l'Ospedale di Pontedera, il servizio di emergenza territoriale 118.

1. CARDIOPATIA ISCHEMICA

La cardiopatia ischemica è tra le prime cause di morte al mondo sia per il sesso maschile che per il sesso femminile. Sulle basi dei dati della National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) raccolti dal 2007 al 2010 si stima che 15,4 milioni di americani sopra i 20 anni di età ne siano colpiti. La prevalenza

totale negli adulti sopra 20 anni è del 6,4% (7,9% per gli uomini e 5,1% per le donne)¹.

Cardiopatia ischemica è un termine generico per descrivere un insieme di sindromi cliniche fisiopatologicamente correlate a un'ischemia miocardica. L'ischemia miocardica è provocata da uno squilibrio tra la perfusione coronaria e la richiesta di sangue ossigenato da parte del cuore, ma essa è anche provocata dalla riduzione dell'apporto di nutrienti e la rimozione di cataboliti.

In oltre il 90% dei casi, la cardiopatia ischemica è provocata da lesioni aterosclerotiche ostruttive delle coronarie. Riducendo il lume delle arterie coronarie, l'aterosclerosi limita gli appropriati aumenti della perfusione, quando la richiesta di flusso è maggiore. Quando l'ostruzione diventa significativa, si riduce anche la perfusione miocardica in condizioni basali.

Altre possibili cause di riduzione del flusso coronario sono lo spasmo, i trombi arteriosi, gli emboli coronarici, aortiti con restringimento dell'ostio, le riduzioni pressione sanguigna sistemica (ad es. shock).

Le presentazioni cliniche della cardiopatia ischemica comprendono l'ischemia silente, l'angina pectoris stabile e instabile, l'infarto miocardico (IMA), lo scompenso cardiaco e la morte improvvisa.

Più generalmente è utile distinguere due grandi categorie: la malattia coronarica cronica e le sindromi coronariche acute.

1.1 Sindromi coronariche acute

Le SCA, nelle loro diverse forme di presentazione hanno un substrato fisiopatologico comune. Studi anatomico-patologici, d'imaging e biologici hanno dimostrato che la rottura o l'erosione della placca aterosclerotica, su cui si sovrappongono fenomeni trombotici e di embolizzazione distale di entità variabile determinanti ipoperfusione miocardica, rappresentano il meccanismo fisiopatologico di base nella maggior parte delle SCA. Quindi esse costituiscono una pericolosa manifestazione dell'aterosclerosi sollecitata dalla trombosi acuta per rottura o erosione di placca, associata o meno a vasocostrizione, che

determina una riduzione repentina e critica del flusso sanguigno. Nel complesso processo di rottura della placca, l'infiammazione gioca un ruolo determinante.

In seguito alla rottura di una placca vulnerabile i pazienti vanno incontro a una sintomatologia ischemica, provocata dalla riduzione del flusso attraverso la coronaria epicardica colpita. La riduzione del flusso può essere causata da un trombo completamente ostruente o da un trombo subostruente. Qualora l'ostruzione sia completa il paziente presenterà un sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma, alterazione che nel caso contrario sarà assente.

Solo raramente le SCA sono di origine non aterosclerotica, come nel caso di arteriti, eventi traumatici, dissecazioni, tromboembolie, anomalie congenite, abuso di cocaina e complicanze del cateterismo cardiaco².

Sulla base della presenza o assenza del sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma e sulla positività dei marker miocardici di necrosi (troponine) le SCA vengono distinte in:

- Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto-ST (SCA-STE);
- Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto-ST (SCA-NSTE);
- Angina Instabile.

È noto che le SCA senza sopraslivellamento del tratto-ST (SCA-NSTE) siano molto più frequenti delle SCA con sopraslivellamento del tratto-ST (SCA-STE)³, con una incidenza annua negli Stati Uniti rispettivamente di circa 1,4 milioni e di 300.000 casi. La mortalità ospedaliera è maggiore nei pazienti con STEMI rispetto a quelli con SCA-NSTE (7% vs 3-5%), mentre a 6 mesi è assai simile per entrambe le affezioni (12% vs 13%)³. Altri importanti studi che invece valutavano un follow-up a lungo termine hanno evidenziato un'incidenza di mortalità più elevata per le SCA-NSTE rispetto alle SCA-STE, con una differenza a 4 anni di 2 volte superiore⁴. Nell'evoluzione a medio-lungo termine, questa differenza potrebbe essere dovuta alle diverse caratteristiche dei pazienti, in ragione del fatto che i pazienti con SCA-NSTE sono più frequentemente anziani e presentano più comorbidità, in particolare diabete e insufficienza renale².

Dal punto di vista clinico le SCA sono generalmente caratterizzate dalla comparsa di dolore toracico acuto, queste vengono operativamente differenziate in forme SCA-NSTE e SCA-STE con l'ausilio dell'elettrocardiogramma. Inoltre il dosaggio dei marker sierici (troponine) permette la differenziazione nel contesto delle SCA-NSTE tra l'Angina instabile e l'infarto senza sopraslivellamento del tratto-ST.

1.2 Infarto del miocardio

1.2.1 Definizione e classificazione

L'aggiornamento della definizione di infarto miocardico è stato presentato al congresso ESC 2012 di Monaco di Baviera da Kristian Thygesen, co-chair della Task Force congiunta ESC, ACC, AHA e WHF. La definizione sarà impiegata per la diagnosi clinica e anche per gli endpoint dei trial clinici. Il primo documento congiunto ESC/ACC è stato pubblicato nel 2000 e riguardava i criteri per la definizione di infarto miocardico. Nel 2007, anche AHA e WHF si sono aggiunte e insieme hanno sviluppato la prima vera definizione. In questo documento del 2012, sono stati stabiliti i livelli di troponina per la diagnosi di infarto miocardico periprocedurale dopo PCI, by-pass aorto-coronarico, altre procedure cardiache e non cardiache.

Criteri diagnostici per infarto miocardico acuto

Il termine “infarto miocardico acuto” deve essere utilizzato quando vi sia evidenza di necrosi miocardica nell'ambito di un contesto clinico di ischemia miocardica acuta. Su queste basi, ciascun criterio fra i seguenti soddisfa la diagnosi di infarto miocardico:

- Rilevamento di un aumento e/o di una diminuzione dei marcatori biochimici cardiaci (preferibilmente delle troponine) con almeno un valore al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento unitamente ad evidenza di ischemia miocardica associata ad almeno uno dei seguenti:

- sintomi di ischemia;
 - variazioni elettrocardiografiche suggestive di nuova ischemia (nuove anomalie ST-T o nuovo blocco di branca sinistra);
 - comparsa di onde Q patologiche all'ECG;
 - riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale;
 - identificazione di un trombo intracoronario mediante angiografia o autopsia.
- Morte improvvisa cardiaca accompagnata da sintomi suggestivi d'ischemia miocardica, associata a verosimile nuove alterazioni ECG o nuovo blocco di branca sinistra. In ogni caso, morte verificatasi prima del prelievo di sangue o quando i livelli dei marcatori biochimici cardiaci non erano ancora aumentati;
- Un infarto miocardico correlato ad intervento coronarico percutaneo viene per convenzione definito sulla base di un aumento >5 volte il 99° percentile del limite superiore di riferimento nei pazienti con valori basali di troponina nel range di normalità o, un incremento dei valori di troponina superiore al 20% se i valori basali sono elevati (stabili o in caduta), associato alla comparsa di sintomi suggestivi d'ischemia miocardica o alterazioni elettrocardiografiche suggestive di nuova ischemia o evidenza angiografica di complicanze procedurali o riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale;
- Un infarto miocardico correlato a trombosi dello stent quando questa si evidenzia mediante coronarografia o autopsia e, con incremento e/o diminuzione dei marcatori biochimici cardiaci (preferibilmente delle troponine), con almeno un valore al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento;

- Un infarto miocardico correlato a bypass aortocoronarico viene per convenzione definito sulla base di un aumento >10 volte il 99° percentile del limite superiore di riferimento nei pazienti con valori basali di troponina nel range di normalità, associato, alla comparsa di nuove onde Q patologiche o nuovo blocco di branca sinistra, alla documentazione angiografica di nuova occlusione del graft o dell'arteria coronaria nativa o al riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale.

Criteri diagnostici per pregresso infarto miocardico.

Ognuno dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di pregresso infarto miocardico:

- Comparsa di nuove onde Q patologiche in presenza o assenza di sintomatologia, in assenza di cause di origine non ischemica;
- Evidenza all'imaging di un'area assottigliata e disfunzionale di miocardio non vitale, in assenza di cause di origine non ischemica;
- Riscontro patologico d'infarto miocardico in via di cicatrizzazione o stabilizzato.

Per favorire il giusto approccio riperfusivo gli infarti del miocardico che presentano sopraslivellamento del tratto ST in almeno due derivazioni contigue (vedi oltre) sono classificati come "ST elevation"(STEMI) a differenza dei pazienti senza elevazione ST che vengono detti "non ST elevation"(NSTEMI). Fra gli STEMI la maggior parte dei pazienti sviluppa un IMA a onde Q mentre una minoranza un IMA non Q. Invece la maggior parte dei pazienti NSTEMI sviluppa un IMA non Q all'ECG. Inoltre sempre nella "Third universal definition of myocardial infarction" l'infarto del miocardio è classificato nelle seguenti tipologie in base a differenze cliniche, patologiche e di prognosi:

- **Tipo 1:** Infarto miocardico spontaneo correlato all'ischemia dovuta ad un evento coronarico primario, come nel caso di erosione e/o rottura, fissurazione o dissezione della placca.

- **Tipo 2:** Infarto miocardico secondario ad ischemia dovuta ad uno squilibrio tra richiesta ed offerta di ossigeno, come nel caso di spasmo coronarico, embolizzazione coronarica, anemia, aritmie, ipertensione o ipotensione.
- **Tipo 3:** Morte cardiaca improvvisa e inattesa, con arresto cardiaco, spesso accompagnata da sintomi suggestivi di ischemia miocardica, verosimilmente associata a nuovo sopraslivellamento del tratto ST, o nuovo blocco di branca sinistra o, riscontro angiografico e/o autoptico di recente trombosi coronarica. In ogni caso, morte verificatasi prima del prelievo di sangue o quando i livelli dei marcatori biochimici cardiaci non erano ancora rilevabili.
- **Tipo 4a:** Infarto miocardico correlato ad intervento coronarico percutaneo.
- **Tipo 4b:** Infarto miocardico associato a riscontro angiografico o autoptico di trombosi dello stent.
- **Tipo 5:** Infarto miocardico correlato ad intervento di bypass aortocoronarico.

1.2.2 Epidemiologia

La percentuale di IMA con sopraslivellamento del tratto ST varia tra i diversi registri ed è influenzata dall'età dei pazienti. Secondo il "National Registry of Myocardial Infarction 4" (NRM-4) negli Stati Uniti circa il 29% dei pazienti con IMA è affetta da STEMI. Lo studio "GRACE" ha riscontrato che il 38% dei casi di SCA sono STEMI, mentre secondo il "Second Euro Heart Survey on ACS" (EHS-ACS-II) la percentuale giusta si aggira intorno al 47% .

Altri studi evidenziano inoltre, come la percentuale di IMA con sopraslivellamento del tratto ST sia in declino negli Stati Uniti: in uno studio californiano su pazienti ricoverati con diagnosi di SCA la percentuale di STEMI è calata dal 47% del 1999 al 22.9% del 2008¹.

I dati epidemiologici sulle SCA in Italia sono desunti sia da dati amministrativi (certificati di morte ISTAT e diagnosi desunte dalle schede di dimissione ospedaliera-SDO) sia da studi e registri di popolazione. Le SDO prevedono dei codici d'identificazione delle varie patologie. Nel caso delle SCA, l'analisi delle SDO non consente di quantificare con esattezza la prevalenza del NSTEMI rispetto allo STEMI. In alcune regioni italiane per una più precisa classificazione è stata introdotta una cifra aggiuntiva nel codice che distingue la SCA NSTEMI dallo STEMI. Tuttavia questi dati non sono omogenei su tutto il territorio del Sistema Sanitario Nazionale⁵. Tra gli studi epidemiologici devono essere ricordati lo studio "IN-ACS Outcome" dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e gli studi BLITZ⁶⁻²⁷⁻³. Inoltre esistono dei registri di popolazione come il "VENERE" (Veneto Acute Myocardial Infarction Registry)⁸, il "GestIMA" (Gestione della Fase Iperacuta dell'Infarto Miocardico con Sopralivellamento del Tratto ST nella Regione Lombardia)⁹, il "Tosca-Ami" (Registro regionale toscano dell'infarto miocardico acuto). Perugini e al. utilizzando questa tipologia di dati hanno presentato una rassegna sull'epidemiologia delle SCA in Italia. Essi hanno stimato che in Italia in un anno, oltre 135.000 individui sono colpiti da un evento coronarico e che di questi, 45.000 sono eventi fatali. Secondo i dati provenienti dalle SDO concernenti il periodo 2001-2005, i ricoveri in Italia per infarto miocardico nell'anno 2004 sono stati 125.000, di cui 102.867 sono stati eventi "infarto". In tale valutazione sono stati esclusi i falsi infarti (pazienti dimessi a domicilio entro 2 giorni dalla data di ammissione) e gli eventi "infarto" ripetuti nell'arco di 30 giorni dal ricovero indice. Essi, tenendo conto che la mortalità pre-ospedaliera per infarto è attorno al 30%, hanno stimato che circa 44.000 pazienti con infarto siano deceduti prima dell'arrivo in ospedale. Il totale d'infarti nel 2004 è stato quindi attorno a 147.000. La distinzione tra STEMI e SCA-NSTEMI è piuttosto

complessa. Nelle tre regioni italiane (Lombardia, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia) che hanno adottato una codifica SDO distintiva tra NSTEMI e STEMI, vi era un'ottima sovrapposizione tra la codifica SDO e i criteri diagnostici adottati nell'IN-ACS Outcome (circa 60% di NSTEMI contro 40% di STEMI). E' inoltre da notare come dal 2001 al 2005 gli eventi STEMI siano calati, passando da 19.733 a 17.574, mentre gli eventi NSTEMI sono pressoché raddoppiati e sono passati dal 53.8% al 61.1% di tutte le SCA. I risultati del BLITZ-3 indicano che la SCA NSTEMI è la diagnosi di dimissione dalle UTIC più frequente, indipendentemente dall'area geografica esaminata e dalla presenza o meno del laboratorio di emodinamica. Esaminando complessivamente i pazienti degli studi BLITZ, Perugini e al. rilevano che una percentuale compresa tra il 30% e il 40% è di sesso femminile, l'età media è tra i 65 e i 70 anni (con più di un terzo della popolazione con età >75 anni), un quarto dei pazienti è affetto da diabete mellito, poco meno della metà ha una storia di coronaropatia pregressa. Un pregresso ictus o attacco ischemico transitorio era presente in una percentuale tra il 7% e il 9% nel BLITZ-1 e nel BLITZ-2; Confrontando i pazienti con STEMI e NSTEMI, i dati del BLITZ-1 mostrano come i pazienti con NSTEMI siano generalmente più anziani e più frequentemente abbiano una storia di cardiopatia ischemica cronica, pregresso infarto miocardico, pregresse procedure di rivascolarizzazione miocardica e storia di scompenso cardiaco⁵.

I dati toscani possono essere visualizzati sul portale *ParsIS*, dove è possibile consultare dei report dei registri regionali dell'Infarto miocardico acuto (www.ars.toscana.it/marsupio/parsis/index.php). Valutando il triennio 2008-2010 possiamo stimare che in media in ciascuno di questi anni in Toscana ci siano stati circa 10.650 eventi infarto, di cui il 59% ha interessato il sesso maschile e il 31% il sesso femminile. Circa il 73% di questi eventi sono stati ospedalizzati mentre circa il 27% sono classificati come morti coronariche senza ricovero. L'esame dei tassi di attacco, standardizzati per età, relativi agli eventi totali, riferiti al triennio 2008-2010 e disaggregati per ASL, conferma l'elevata eterogeneità della frequenza della malattia tra le varie aree della regione. In particolare, i residenti nelle aree del nord-ovest e della costa (ASL di Massa -

Carrara, Viareggio, Livorno e Grosseto) hanno una probabilità di ammalarsi d'infarto molto più elevata di quella dei residenti nelle aree a più basso rischio (Siena, Arezzo, Empoli, Firenze e Prato).

Nello specifico nel territorio di competenza AUSL5 (Pisa, Val d'era, Alta val di Cecina) in media si sono verificati 879 aventi per anno di cui il 69% sono stati ospedalizzati mentre il restante 31% sono classificate come morti coronariche senza ricovero.

1.2.3 Fisiopatologia

L'infarto miocardico è la morte del muscolo cardiaco causata da ischemia grave prolungata. La causa più tipica è l'ostruzione coronarica causata da un'improvvisa modificazione di una placca ateromasica (emorragia intramurale, erosione o ulcerazione, oppure rottura o fissurazione). Studi istologici indicano che le placche che tendono ad andare incontro a complicanze acute sono quelle con una parte centrale ricca in lipidi con un sottile rivestimento fibroso e un elevato contenuto in macrofagi. Inoltre ormai è noto come nei siti di rottura della placca vengano espressi marcatori di attivazione infiammatoria (macrofagi e cellule T positive per HLA-DR). Le citochine prodotte da queste cellule infiammatorie inoltre attivano la produzione di geni che codificano per enzimi proteolitici che possono degradare la matrice extracellulare della lamina elastica della placca. L'esposizione al collagene sub endoteliale e al contenuto della placca induce aggregazione piastrinica con formazione di microtrombi. L'attivazione piastrinica inizia con il legame del recettore della glicoproteina-Ib con il fattore di von Willebrand e comporta una modifica conformazionale delle piastrine, il rilascio del contenuto degli alfa granuli e del trombossano-A₂. Mediatori come trombina, ADP, e epinefrina amplificano la risposta piastrinica reclutando altre piastrine per formare il trombo. Si verifica inoltre l'attivazione del recettore per la glicoproteina-IIb/IIIa, che una volta attivato è responsabile della aggregazione e stabilizzazione piastrinica legando il fibrinogeno. Il fibrinogeno infatti essendo una molecola multivalente può legarsi

contemporaneamente a due diverse piastrine provocando legami crociati. Inoltre i mediatori liberati dalle piastrine inducono un vasospasmo mentre contemporaneamente si attiva la cascata coagulativa. Infatti la superficie delle piastrine attivate serve da substrato sopra il quale si attiva la coagulazione. La cascata coagulativa viene attivata dal rilascio del fattore tissutale nel momento di rottura della placca e porta in definitiva alla conversione della protrombina in trombina, la quale a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina. Sia la trombina in fase fluida che quella legata al coagulo partecipano a una reazione di auto amplificazione che conduce a un'ulteriore attivazione della cascata coagulativa¹⁰. Quindi il trombo si accresce fino a occludere completamente il lume del vaso coronarico nell'arco di pochi minuti.

Nel 10% dei casi l'infarto è associato a altre cause quali occlusione della arteria coronaria da parte di embolo, da anomalie congenite, da uno spasmo coronarico, da malattie infiammatorie.

L'ostruzione arteriosa coronarica compromette l'apporto ematico a una regione miocardica causando ischemia, disfunzione miocardica e potenzialmente morte delle cellule muscolari cardiache. Le iniziali alterazioni sono di carattere biochimico (arresto metabolismo aerobico con accumulo di metaboliti come l'acido lattico) e si verificano già dopo pochi secondi. Dopo circa 60 secondi si verifica una perdita contrattilità miocardica. Entro pochi minuti si verificano delle alterazioni ultrastrutturali (rilassamento miofibrillare, deplezione glicogeno, rigonfiamento mitocondriale) che sono potenzialmente reversibili. Infatti come dimostrato sperimentalmente solo ischemie severe (flusso ematico pari o minore del 10% dei valori normali) della durata di almeno 20 minuti conducono a necrosi dei cardiomiociti (lesioni irreversibili).¹¹

La distribuzione della necrosi dipende dalla sede e dalla causa della ridotta perfusione. Quando la necrosi è transmurale (cioè la necrosi interessa l'intero o quasi tutto lo spessore della parete ventricolare) la riduzione del flusso è causata da un trombo completamente ostruente, mentre se i trombi sono subocclusivi la necrosi è limitata solo alla regione subendocardica. A causa delle relative alterazioni elettrocardiografiche gli infarti transmurali sono definiti "infarti con

sopraslivellamento tratto-ST ”(STEMI) mentre gli infarti subendocardici sono noti come”infarti senza sopraslivellamento tratto-ST” (NSTEMI)¹¹.

1.2.4 Diagnosi

La diagnosi di infarto miocardico viene fatta basandosi sia su dati clinici (anamnesi, alterazioni elettrocardiografiche, l’incremento dei marker di necrosi miocardica) che su tecniche di imaging, oppure può essere definita dall’anatomopatologo¹².

Clinica

In ambito clinico l’ischemia miocardica può essere il più delle volte identificata sulla base dell’anamnesi e dell’elettrocardiogramma.¹²

Il dolore è il sintomo di presentazione più comune nei pazienti con infarto del miocardio. Questo è profondo e viscerale, e gli aggettivi più frequentemente utilizzati per descriverlo sono “pesante”, “a morsa”, “opprimente”, sebbene talvolta sia descritto come “pugnalata” o come un “bruciore”. È simile al dolore dell’angina pectoris, ma comunemente si verifica a riposo, è più intenso e dura più a lungo. Generalmente il dolore associato a infarto del miocardio acuto persiste per almeno 20 minuti¹² e non recede dopo somministrazione della nitroglicerina¹³. Di solito è localizzato al livello parte centrale del torace e/o dell’epigastrio e occasionalmente si irradia alle braccia. Zone di irradiazione meno comuni sono l’addome, la schiena, la mandibola e il collo. Il dolore talvolta si può irradiare verso l’alto fino alla regione occipitale ma mai sotto l’ombelico. Spesso è accompagnato da astenia, sudorazione profusa, nausea, vomito, dispnea, ansia e da un senso incombente di morte¹⁰. Il dolore dell’ infarto del miocardio deve sempre essere differenziato da quello che si verifica in corso di dissecazione aortica acuta, di embolia polmonare, di pericardite acuta. Inoltre devono essere considerate nella diagnosi differenziale anche disturbi muscolo scheletrici, gastrointestinali e neurologici.

Esiste una certa proporzione di pazienti con infarto in cui il dolore non è presente. Questi sono più frequentemente pazienti anziani e con diabete mellito. In questi casi l'infarto può presentarsi come un'improvvisa dispnea, che può progredire fino all'edema polmonare. Altri tipi d'esordio meno comuni, con o senza dolore, comprendono la perdita di coscienza, l'insorgenza di uno stato confusionale, sensazione di astenia profonda, comparsa di una aritmia, o anche solo un'inspiegabile caduta pressoria¹⁰.

Negli USA secondo i registri più del 30% dei pazienti infartuati si presenta con sintomi atipici¹⁴. E' frequente riscontrare sudorazione, estremità fredde e pallore. La combinazione di dolore retro sternale persistente per più di 30 minuti con sudorazione è fortemente suggestiva di STEMI.

Alcuni segni obbiettivi di disfunzione ventricolare possono essere rilevati. Tra questi si annoverano: la comparsa del quarto e/o terzo tono, la riduzione di intensità del primo tono, lo sdoppiamento paradossale del secondo tono. Inoltre è possibile rilevare un transitorio soffio apicale, meso o tele-sistolico da disfunzione apparato valvolare mitralico¹⁰.

Sebbene molti pazienti presentino frequenza cardiaca e pressione arteriosa normale nelle prime ore dell'infarto, circa un quarto dei pazienti con infarto anteriore presenta manifestazione d'iperattività simpatica (tachicardia e/o ipertensione) e circa la metà di quelli con infarto inferiore ha segni di iperattività parasimpatica (bradicardia e/o ipotensione)¹⁰.

Elettrocardiogramma

L'ECG è parte fondamentale del work-up diagnostico dei pazienti con sospetto infarto del miocardio e dovrebbe essere eseguito e interpretato rapidamente (target entro 10 minuti dal primo contatto medico)¹². Se il primo ECG non è diagnostico dovrebbero essere eseguiti ECG seriali a intervalli di 15-30 minuti o se possibile, un monitoraggio ECG computer assistito. Il riscontro di alterazioni improvvise o evolutive del tratto ST, dell'onda T, e la comparsa di onde Q patologiche consentono in teoria al clinico di stabilire il periodo temporale

dell'evento, di suggerire l'arteria coronaria coinvolta, e di determinare la quantità di miocardio a rischio¹².

Se l'ischemia acuta è transmurale, il vettore ST è spostato verso gli strati epicardiaci producendo un sopraslivellamento del tratto-ST e talvolta ancora più precocemente alte onde T positive nella zona di ischemia, definite onde T iperacute. Queste iniziali alterazioni sono seguite nell'arco di ore o giorni da inversioni onda T e da onde Q di necrosi riscontrabili nelle stesse derivazioni.

Se l'ischemia è localizzata principalmente alla regione subendocardica invece, il vettore ST si sposta verso la cavità subendocardica mostrando così nelle relative derivazioni un sottoslivellamento del tratto ST¹⁵.

Tuttavia il riscontro di un sottoslivellamento del tratto ST in V1-V3 può essere indicativo anche di ischemia miocardica transmurale che può essere verificata dalla rilevazione di un sopraslivellamento ST in V7-V9 (infarto parete posteriore o infarto infero-basale)¹⁶. Analogamente la presenza di un sottoslivellamento del tratto ST $> 0,1$ mV in otto o più derivazioni di superficie associato a sopraslivellamento ST in aVR (e eventualmente in V1) suggerisce una lesione del tronco comune¹³.

Nella “ Third universal definition of myocardial infarction” vengono elencati le manifestazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia miocardica acuta che può evolvere verso l'infarto. Queste sono rappresentate da :

- Un nuovo sopraslivellamento del tratto ST al punto J in due derivazioni contigue con i seguenti valori di cut-off:
 - ≥ 0.1 mV in tutte le derivazioni tranne V2-V3;
 - ≥ 0.2 mV per gli uomini con età maggiore o uguale a 40 anni in V2-V3;
 - ≥ 0.25 mV per gli uomini con meno di 40 anni di età in V2-V3;
 - ≥ 0.15 mV per le donne in V2-V3;
- Un nuovo sottoslivellamento orizzontale o discendente del tratto ST ≥ 0.05 mV in due derivazioni contigue e/o inversione dell'onda T ≥ 0.1 mV in due derivazioni contigue con onda R predominante o rapporto R/S > 1

Intendendo per derivazioni contigue i gruppi di derivazioni anteriori, inferiori e/o latero/apicali.

Quindi con l'elettrocardiogramma è possibile differenziare le SCA-STE dalle SCA-NSTE, con ripercussioni immediate sul tipo di strategia ripercusiva da offrire al paziente.

Se si verifica un'alterazione diagnostica solo su una derivazione mentre sulle contigue l'entità della alterazione è inferiore a quanto stabilito per porre diagnosi, non bisogna escludere la diagnosi di ischemia miocardica acuta.

E' interessante notare come, rispetto alla precedente stesura del documento, sia stato fissato per gli uomini un cut-off differente del valore di sopraslivellamento del tratto-ST rispetto all'età¹⁷.

Succede talvolta che i rilievi elettrocardiografici non siano sufficienti per porre diagnosi di ischemia miocardica acuta, perché le modificazioni del tratto-ST possono osservarsi in altre situazioni come la pericardite acuta, il blocco di branca sinistra, in varianti normali (quadri di ripolarizzazione precoce), nell'ipertrofia ventricolare sinistra e nella sindrome di Brugada¹⁸.

Analogamente, onde T molto positive non sono solo indicative di evento ischemico iperacuto ma si riscontrano nell'iperpotassiemia, nel danno cerebrovascolare, nell'aumento carico ventricolare sinistro secondario a reflusso mitralico e aortico¹⁵. Dall'altra parte succede anche che la presenza di un blocco di branca sinistro, un pacemaker ventricolare, sindromi da preeccitazione ventricolare mascherino lesioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia miocardica acuta rendendo difficile la diagnosi.

La stessa Task Force definisce i criteri elettrocardiografici per la diagnosi di pregresso infarto miocardico:

- Qualsiasi onda Q nelle derivazioni V2-V3 ≥ 0.02 s oppure complessi QS nelle derivazioni V2-V3 ;
- Onde Q ≥ 0.03 s di durata e ≥ 0.1 mV di profondità o complessi QS nelle derivazioni I, II, aVL, aVF o V4-V6 in due derivazioni di un gruppo di derivazioni (I, aVL e V6; V4-V6; II, III e aVF);

- Onda R ≥ 0.04 s nelle derivazioni V1-V2 e rapporto R/S ≥ 1 con una concordante onda T positiva in assenza di difetti di conduzione.

Esistono dei fattori confondenti per la diagnosi di pregresso infarto del miocardio:

- Un complesso QS nella derivazione V1 rientra nella normalità.
- Un'onda Q < 0.03 s e minore di un quarto dell'ampiezza dell'onda R nella derivazione III è considerata normale se l'asse frontale del QRS è compreso tra 30° e 0° .
- Un'onda Q può anche essere ritenuta normale in aVL se l'asse frontale del QRS è compreso tra 60° e 90° .
- Onde Q settali sono definite come piccole onde Q non patologiche se < 0.03 s e minori di un quarto dell'ampiezza dell'onda R nelle derivazioni I, aVL, aVF e V4-V6.

Qualsiasi riscontro di onde Q patologiche o di complessi QS in assenza di fattori confondenti a carico del QRS è generalmente considerato patognomonico di un pregresso infarto miocardico¹⁹.

La preeccitazione, la cardiomiopatia dilatativa od ostruttiva, i blocchi di branca sinistra e destra, l'emiblocco anteriore sinistro, l'ipertrofia ventricolare sinistra e destra, la miocardite, il cuore polmonare acuto o l'iperpotassiemia possono associarsi ad onde Q o complessi QS in assenza di infarto miocardico¹².

Marker di necrosi

Il riscontro di necrosi miocardica viene avvalorato dalla presenza nel sangue di svariate proteine rilasciate dai cardiomiociti danneggiati, fra le quali troponina cardiaca T e I o la frazione MB della creatinina chinasi²⁰. Questi marcatori elevandosi in corso di necrosi miocardica tuttavia non riescono a indicarne il meccanismo responsabile. Il marcatore biochimico da preferire è la troponina cardiaca (I o T) perché espressa esclusivamente dal cuore e quindi dotata di specificità assoluta per il miocardio e perché dotata di una buona sensibilità, in quanto capace di identificare anche piccole aree microscopiche di necrosi

miocardica²¹. Il prelievo ematico per il dosaggio dovrebbe essere eseguito al momento della prima valutazione e dovrebbe essere ripetuto 3-6 ore dopo²². Per valore elevato si intende un valore del marker sopra al 99° percentile dei valori ottenuti nella popolazione di riferimento. E' fondamentale per porre la diagnosi di infarto miocardico acuto il riscontro di aumento e/o diminuzione dei valori del marker.

In alcune condizioni questi marker di necrosi miocardica possono essere elevati in assenza di cardiopatia ischemica conclamata (la contusione miocardica, scompenso cardiaco congestizio sia acuto che cronico, dissezione aortica, cardiomiopatia ipertrofica, miocarditi, l'endocardite/pericardite con coinvolgimento miocardico, tachiaritmie, bradicardia o arresto cardiaco, embolia polmonare, ipertensione polmonare grave, insufficienza renale, ictus e emorragia subaracnoidea).

Altre tecniche di imaging

Il razionale dell'utilizzo delle tecniche di imaging risiede nel fatto che l'ipoperfusione regionale del tessuto miocardico e l'ischemia determinano una cascata di eventi che possono comprendere la disfunzione miocardica, la morte cellulare e la cicatrizzazione innescata da un processo fibrotico. I parametri di imaging più rilevanti sono rappresentati dalla perfusione, dalla vitalità miocardica, dallo spessore, ispessimento e motilità del miocardio e dagli effetti della fibrosi sulla cinetica dei mezzi di contrasto paramagnetici e dei traccianti radioisotopici¹².

All'esame ecocardiografico bidimensionale si osservano quasi sempre anomalie della cinesi parietale. Sebbene tale esame non sia in grado di differenziare uno STEMI da una ischemia acuta grave o da una vecchia cicatrice miocardica, la velocità e la sicurezza della procedura rendono il suo impiego un interessante strumento di screening nell'ambito del Pronto Soccorso¹⁰. Infatti quando l'elettrocardiogramma non è diagnostico di STEMI la precoce osservazione di una alterazione della cinesi parietale può aiutare a decidere se il paziente debba ricevere una terapia riperfusoria¹⁰. L'ecocardiografia inoltre fornisce

informazioni su molteplici cause di dolore toracico acuto ad eziologia non ischemica, come nel caso di pericardite/miocardite, valvulopatia, cardiomiopatia, embolia polmonare e dissezione aortica, e rappresenta la metodica d'elezione nell'identificazione delle complicanze correlate all'infarto acuto, quali la rottura della parete libera, difetti acuti del setto interventricolare, insufficienza mitralica da rottura dei muscoli papillari o secondaria ad ischemia¹².

Alcune tecniche di medicina nucleare come la SPECT (con Tallio 201, Tecnezio 99m-sestamibi, tetrofosmina) e la PET con 18 FDG sono le uniche che consentono di ottenere una visualizzazione del miocardio vitale¹² ma non sono utilizzate di routine.

La RM cardiovascolare è dotata di un'elevata risoluzione spaziale e di una discreta risoluzione temporale ed è ormai riconosciuta quale valida metodica per la valutazione della funzionalità miocardica, con proprietà potenzialmente simili a quelle dell'ecocardiografia in caso di sospetto infarto miocardico. Ciò nonostante, nel contesto di un quadro clinico acuto, risulta poco adeguata e, quindi, raramente utilizzata.

Nella fase iniziale, un infarto miocardico appare alla tomografia computerizzata come un'area focale ipodensa in sede ventricolare sinistra, mentre successivamente si osservano aree di iperdensità. Questo aspetto è estremamente rilevante dal punto di vista clinico, in quanto, la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto può essere eseguita in caso di sospetta embolia o dissezione aortica, due condizioni che presentano caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle di un infarto miocardico acuto¹².

In definitiva le tecniche di diagnostica per immagini (prime fra tutte l'ecocardiografia) hanno valore predittivo negativo del 95-98% nell'escludere infarto miocardico acuto²³ e quindi possono essere utili per il triage e la dimissione precoce dei pazienti con sospetto infarto acuto del miocardio¹².

2. TRATTAMENTO INFARTO MIOCARDIO

2.1 Strategie ripercussive nei pazienti con infarto del miocardio senza sopraslivellamento tratto ST.

Nei pazienti con NSTEMI con rischio molto elevato (vale a dire quelli con angina refrattaria, grave scompenso cardiaco, aritmie ventricolari minacciose o instabilità emodinamica) la coronarografia e la rivascolarizzazione dovrebbero essere eseguite in tempo molto rapido (inferiore a 120 minuti). Nei pazienti ad alto rischio con un GRACE *risk score* >140 o almeno un criterio maggiore di alto rischio, l'attuazione di una strategia precocemente invasiva entro 24h sembra essere l'arco temporale più ragionevole, il che implica il rapido trasferimento dei pazienti ricoverati presso ospedali sprovvisti di struttura emodinamica. Nelle categorie di pazienti a basso rischio con un GRACE *risk score* <140 ed almeno un criterio di alto rischio (vedi tabella 1), la valutazione invasiva può essere rinviata senza che ciò comporti un aumento del rischio, ma deve essere eseguita durante la degenza ospedaliera, preferibilmente entro 72h dal ricovero. In questi pazienti non è obbligatorio il trasferimento immediato, che deve comunque essere organizzato entro 72h. In altre categorie di pazienti a basso rischio, in assenza di sintomi recidivanti, si deve procedere a valutazione non invasiva per il rilevamento di ischemia inducibile e, in caso di riscontro positivo, deve essere eseguita la coronarografia².

Criteri primari
Marcata elevazione o decremento delle concentrazioni di troponina
Modificazioni dinamiche del tratto-ST o dell'onda T (sintomatiche o silenti)
Criteri secondari
Diabete mellito
Insufficienza renale (eGFR <60ml/min/1.73m ²)
Disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 40%)
Angina post-infartuale precoce
Recente PCI
Pregresso CABG
GRACE <i>risk score</i> medio alto

Tabella 1: Criteri di alto rischio con indicazione al trattamento invasivo per pazienti NSTEMI. Tabella modificata dalle linee guida ESC 2011 per il trattamento delle sindromi coronariche acute nei pazienti senza sopraslivellamento persistente del tratto ST .

2.2 Strategie ripercussive nei pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST.

2.2.1 Organizzazione delle cure pre-ospedaliere

Le linee guida ESC per la gestione dello STEMI, pubblicate nel 2012, fanno particolare attenzione, rispetto alle precedenti versioni, nel descrivere l'organizzazione delle cure pre-ospedaliere nei pazienti con sospetto infarto acuto del miocardio. La diagnosi e il trattamento dello STEMI iniziano nel momento del primo contatto medico (first medical contact, FMC), definito come l'iniziale contatto con il personale medico o non medico nei pazienti che usufruiscono delle cure pre-ospedaliere, oppure, come il momento dell'arrivo del paziente al Pronto Soccorso per i pazienti *walk-in* STEMI. Dovunque si verifichi il FMC nei pazienti con sintomi suggestivi di infarto miocardico acuto dovrebbe essere

eseguito e interpretato un elettrocardiogramma a 12 derivazioni entro 10 minuti. Infatti per i pazienti con sospetto infarto, soccorsi dal servizio di emergenza pre-ospedaliera, l'ambulanza non dovrebbe rappresentare solo una modalità di trasporto, bensì il luogo della diagnosi, del *triage* e del trattamento iniziale. Infatti quando la diagnosi e il trattamento iniziale dei pazienti con STEMI sono eseguiti sulla ambulanza si ottiene un miglior utilizzo della terapia riperfusiva, una riduzione dei ritardi e un miglior outcome clinico²⁴. Inoltre l'utilizzo del sistema d'emergenza pre-ospedaliera presenta anche l'indubbio vantaggio di poter gestire l'arresto cardiaco, che rimane la prima causa di mortalità nelle prime ore dopo l'evento. Quindi è fondamentale che il personale sia addestrato a riconoscere i sintomi di infarto, somministrare la terapia iniziale e a provvedere al sostegno di base alle funzioni vitali (Basic Life Support, BLS). Secondo le linee guida ESC dovrebbe essere garantita la presenza a bordo di almeno una persona abilitata all'Advanced Life Support (ALS) (in Italia questo protocollo è riservato a medici ed infermieri, mentre in altri stati può essere applicato anche da personale paramedico, figura professionale assente in Italia). È inoltre raccomandato che le ambulanze siano tutte equipaggiate con defibrillatore e con elettrocardiografo (con sistema di telemetria se necessario). Il personale dovrebbe essere capace di eseguire un elettrocardiogramma e di interpretarlo o di trasmetterlo a cardiologi in UTIC. L'esecuzione, l'interpretazione e, quando necessaria, la teletrasmissione dell'elettrocardiogramma prima dell'arrivo in ospedale aumenta in maniera importante le possibilità del paziente di ricevere una terapia riperfusiva in tempi raccomandati²⁵.

Inoltre, sempre nell'ottica dell' offrire la miglior terapia riperfusiva nei tempi adeguati, in alcuni setting sarà possibile avviare già in ambito pre-ospedaliero la terapia fibrinolitica.

2.2.2 Indicazioni al trattamento

Nei pazienti con la presentazione clinica di STEMI in cui i sintomi sono insorti da meno di 12 ore con persistente sopraslivellamento del tratto ST o con un presunto nuovo blocco di branca sinistra è indicata l'esecuzione della

rivascolarizzazione più precocemente possibile¹³. Questa può essere praticata sia con la rivascolarizzazione percutanea (PCI) che con la terapia fibrinolitica.

Per PCI primaria si intende un'angioplastica e/o un impianto di stent senza precedente o concomitante terapia fibrinolitica e costituisce l'opzione terapeutica di scelta quando possa essere eseguita prontamente da una squadra di personale esperto che comprenda non solo cardiologi interventisti ma anche uno staff di supporto qualificato. Questo implica che solo gli ospedali dotati di un programma di cardiologia interventistica consolidato possano utilizzare la PCI primaria come opzione terapeutica di routine nei pazienti che giungono all'osservazione con sintomi e segni di STEMI. Nei centri con un elevato numero di PCI vengono infatti osservate delle percentuali minori di mortalità tra i pazienti sottoposti a PCI primaria. La PCI risulta efficace nell'assicurare e nel mantenere la pervietà coronarica e permette di evitare parte dei rischi di sanguinamento dovuti alla fibrinolisi. Trial clinici randomizzati che hanno confrontato la PCI primaria, eseguita tempestivamente, con la terapia fibrinolitica in centri dotati di esperienza e ad elevato volume di lavoro, hanno evidenziato un ripristino della pervietà vasale più efficace, un minor numero di recidive di occlusione, una migliore funzionalità ventricolare sinistra residua e una migliore evoluzione clinica²⁶.

Vi è consenso generale nel ritenere che la terapia riperfusiva debba essere presa in considerazione in presenza di evidenza clinica e/o elettrocardiografica di ischemia in atto anche quando, in base a quanto riferito dal paziente, la sintomatologia sia iniziata da oltre 12h, tenuto conto che il tempo esatto di insorgenza dei sintomi è spesso poco chiaro. Viceversa, non vi è consenso sul fatto che la PCI possa produrre dei benefici anche nei pazienti che giungono all'osservazione dopo 12h dall'inizio della sintomatologia e che non presentano evidenza clinica e/o elettrocardiografica di ischemia in atto¹³.

In uno studio randomizzato condotto su pazienti con STEMI giunti all'osservazione tra le 12h e le 48h dopo l'insorgenza dei sintomi ma senza sintomatologia persistente, la PCI è risultata associata ad un significativo incremento della quota di miocardio salvato evidenziato alla SPECT nei giorni

immediatamente successivi, deponendo a favore di una strategia invasiva in questa categoria di pazienti, anche se l'outcome clinico non era migliorato significativamente²⁷. Nello studio OAT, che ha arruolato pazienti stabili tra i 3 ed i 28 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi con occlusione completa del vaso correlato all'infarto, la PCI non ha comportato alcun miglioramento dell'outcome clinico, persino nel sottogruppo di 331 pazienti randomizzati tra le 24h e le 72h post-infarto²⁸.

Recommendations	Class ^a	Level ^a
Reperfusion therapy is indicated in all patients with symptoms of <12 h duration and persistent ST-segment elevation or (presumed) new LBBB.	I	A
Reperfusion therapy (preferably primary PCI) is indicated if there is evidence of ongoing ischaemia, even if symptoms may have started >12 h beforehand or if pain and ECG changes have been stuttering.	I	C
Reperfusion therapy with primary PCI may be considered in stable patients presenting 12–24 h after symptom onset.	IIb	B
Routine PCI of a totally occluded artery >24 h after symptom onset in stable patients without signs of ischaemia (regardless of whether fibrinolysis was given or not) is not recommended.	III	A

^a Class of recommendation.

^b Level of evidence.

Tabella 2: Raccomandazioni terapia riperfusiva. Adattata dalle linee guida ESC 2012 sul trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione.

2.2.3 Ritardi temporali della terapia riperfusiva

Sia i registri che gli studi randomizzati hanno messo in evidenza come grandi ritardi temporali prima dell'esecuzione della PCI primaria si associno ad un peggiore outcome clinico²⁹. Si possono distinguere diversi ritardi temporali: il tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi al primo contatto medico, il tempo trascorso dal primo contatto medico all'arrivo nel laboratorio di emodinamica, il tempo trascorso dal primo contatto medico al gonfiaggio del palloncino.

Le linee guida ESC sullo STEMI del 2012 definiscono il ritardo connesso con l'esecuzione della PCI che è dato dalla differenza del tempo trascorso dal primo contatto medico al gonfiaggio del palloncino con il tempo trascorso dal primo contatto medico all'inizio della terapia fibrinolitica (corrispondente alla differenza tra il *“door-to-balloon”* e il *“door to-needle”*). Alcuni studi randomizzati hanno stimato l'intervallo di tempo prima della esecuzione della PCI che mitiga i benefici della riperfusione meccanica compreso tra 60 e 110 minuti¹³. In un'altra analisi i benefici della PCI sulla terapia farmacologica si sono misurati fino a 120 minuti dal FMC³⁰.

Le linee guida ACC/AHA sullo STEMI a differenza di quelle europee pongono l'attenzione sul fatto che la giusta strategia riperfusiva debba essere selezionata tenendo conto sia di fattori di rischio propri del paziente sia sulle caratteristiche del sistema ospedaliero. Così, un lavoro³¹ che ha analizzato dati provenienti dal *“National Registry of Myocardial Infarction”* (NORMI) dal 1994 al 2003 ha evidenziato che il ritardo connesso con l'esecuzione della PCI (*“door-to-balloon”* - *“door to-needle”*) corrispondente alla perdita dei benefici sulla mortalità apportati dalla PCI sulla terapia fibrinolitica varia rispetto all'età, localizzazione della lesione e durata dei sintomi. Il vantaggio delle PCI persiste fino a quando il *“door-to-balloon”* - *“door to-needle”* è inferiore a 179 minuti nei pazienti con età maggiore di 65 anni, con sintomi insorti da più di due ore e con infarto non anteriore. Dall'altra parte pazienti sotto i 65 anni, sintomi insorti da meno di due ore e con infarto anteriore hanno vantaggio dalla PCI sulla terapia fibrinolitica se il ritardo connesso con l'esecuzione della PCI è inferiore a 40 minuti. Questo può essere spiegato dalle seguenti considerazioni:

- Aumentando l'età del paziente aumenta il rischio di emorragia intracranica della terapia fibrinolitica.
- Maggiore è il ritardo del paziente maggiore è il rischio di trombo-resistenza alla terapia fibrinolitica.
- Il vantaggio di una più rapida rivascolarizzazione con la terapia fibrinolitica nel preservare la funzione ventricolare sinistra si osserva maggiormente nei pazienti con infarti anteriori.

Sulla base degli studi e dei registri sopra citati, le linee guida ESC 2012 raccomandano che l'intervallo "*FMC - passaggio filo-guida*" nella PCI debba essere entro :

- **90 minuti** in ogni caso;
- **60 minuti** nei pazienti che giungono all'osservazione prima e che presentano ampie aree di miocardio a rischio;
- **60 minuti** nei pazienti che si presentano direttamente in un ospedale con disponibilità di PCI ;
- **120 minuti** (considerato come il massimo ritardo accettabile in cui la PCI è preferita alla fibrinolisi).

2.2.4 Angioplastica primaria

Altro aspetto fondamentale della PCI primaria è l'associazione di questa a una terapia antitrombotica periprocedurale. Infatti questi pazienti dovrebbero ricevere una terapia antiaggregante e una terapia anticoagulante parenterale.

Nonostante nessuno studio abbia dimostrato vantaggi dell'inizio della terapia antiaggregante nel setting pre-ospedaliero considerando la farmacocinetica di questi farmaci è pratica comune somministrarli il prima possibile¹³.

L'aspirina dovrebbe essere somministrata, salvo specifiche controindicazioni, al FMC (per via orale al dosaggio di 150-300 mg per le linee guida ESC) in tutti i pazienti con sospetta SCA³³. Nei pazienti incapaci a deglutire può essere somministrata per via endovenosa (80-150 mg). L'aspirina dovrebbe essere continuata in definitiva come prevenzione secondaria al dosaggio di 81 mg

per via orale³². Oltre all'aspirina prima della procedura vengono somministrati antagonisti del recettore dell'ADP alla dose di carico. Tra questi, il Prasugrel (60 mg per *os* come dose di carico) e il Ticagrelor (180 mg per *os* come dose di carico) si sono dimostrati più potenti e ad azione più rapida rispetto al Clopidogrel (600 mg per *os* come dose di carico) in diversi studi^{34, 35}.

Nel "Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38" (TRITON–TIMI 38) Prasugrel ha dimostrato di ridurre la frequenza degli endpoint primari (morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus) e della trombosi di stent, in pazienti Clopidogrel naïve sottoposti a PCI per STEMI, ma ha aumentato il rischio di sanguinamenti maggiori.

Quindi i benefici di Prasugrel rispetto al Clopidogrel nei pazienti con STEMI dovrebbero essere comunque pesati con il maggior rischio di sanguinamento che esso determina. Inoltre Prasugrel non dovrebbe essere somministrato ai pazienti con una storia di ictus o TIA, e nei pazienti sopra i 75 anni o che pesano meno di 60 kg, nei quali non si sono dimostrati vantaggi rispetto al Clopidogrel³².

Nello studio "Platelet Inhibition and Patient Outcomes" (PLATO), è stato invece confrontato al Clopidogrel il Ticagrelor, antagonista reversibile non tienopiridinico del recettore P2Y, che non richiede attivazione metabolica. Diversi componenti dell'endpoint (infarto miocardico, mortalità cardiovascolare, mortalità totale) erano ridotti per Ticagrelor, che comunque ha mostrato associarsi a una incidenza maggiore di ictus emorragico. Invece in relazione agli obiettivi di sicurezza Ticagrelor ha mostrato essere associato a un tasso più elevato di sanguinamenti maggiori non correlati a CABG, ma rispetto a Clopidogrel non si sono rilevate differenze per le emorragie fatali totali. Effetti avversi riscontrati con maggior frequenza per Ticagrelor sono stati lo sviluppo di dispnea e di pause ventricolari (non associate a sincopi) limitate alla prima settimana di trattamento.

Il Clopidogrel rimane comunque il farmaco di scelta qualora gli altri siano controindicati o non disponibili¹³.

L'utilizzo routinario di inibitori GP IIb/IIIa (Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban) per via endovenosa prima della PCI, purché forte dal punto di vista razionale (ridotto assorbimento gastrico di farmaci somministrati per via orale a causa della instabilità emodinamica e della vasocostrizione gastrica provocata dal rilascio di adrenalina³⁶) è ancora non completamente chiarito soprattutto quando è possibile usare il Prasugrel o il Ticagrelor. Invece le linee guida ESC raccomandano l'utilizzo di questi farmaci come terapia di salvataggio qualora l'angiografia mostri una trombosi coronaria massiva, rivascularizzazione lenta/assente o altre complicanze trombotiche (classe raccomandazione IIa).

Le opzioni per la terapia anticoagulante sono l'eparina non frazionata (UFH), l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) e la Bivalirudina.

L'eparina non frazionata rappresenta la terapia anticoagulante standard in corso di PCI. La mancanza di studi clinici randomizzati di confronto tra eparina e placebo durante PCI nei pazienti con STEMI è data dalla radicata convinzione che la terapia anticoagulante sia assolutamente necessaria durante questa procedura. L'eparina viene somministrata in bolo e.v. generalmente ad una dose iniziale di 70-100 U/kg di peso corporeo (50-60 U/kg se si programma l'utilizzo degli inibitori della GPIIb/IIIa).

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM), come l'enoxeparina (0,5 mg/kg somministrati endovena seguiti da somministrazione sottocutanea), sono state valutate da alcuni studi come superiori rispetto alla non frazionata^{37, 38}.

La bivalirudina, un inibitore diretto della trombina, è stata valutata come terapia antitrombotica aggiuntiva in pazienti sottoposti a PCI. Nello studio HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), 3602 pazienti sono stati randomizzati non in cieco a ricevere bivalirudina in combinazione ad un inibitore della GPIIb/IIIa solo in caso di complicanze oppure eparina (o enoxeparina) in associazione routinaria ad un inibitore della GPIIb/IIIa. Il trattamento con bivalirudina ha determinato una riduzione significativa a 30 giorni del 40% dei sanguinamenti maggiori. La mortalità per tutte le cause a 30 giorni ha mostrato una riduzione dell'1% a fronte tuttavia di un aumento dei casi di trombosi acuta dello stent.

La bivalirudina viene somministrata in bolo e.v. di 0.75 mg/kg, seguito da un'infusione di 1.75 mg/kg/min .

Il trattamento anticoagulante post-procedurale non è raccomandato dopo la PCI primaria, sempre che non siano presenti altre indicazioni (per esempio fibrillazione atriale, profilassi trombotica venosa profonda).

2.2.5 Terapia Fibrinolitica

La terapia fibrinolitica, qualora non vi siano controindicazioni, rappresenta la strategia riperfusiva alternativa alla PCI, quando quest'ultima non possa essere offerta entro 120 minuti dal FMC. L'obiettivo principale della fibrinolisi è un rapido ripristino della completa pervietà coronarica. Quindi, appare razionale, come i maggiori benefici dal trattamento fibrinolitico si misurino nei pazienti trattati più precocemente. Infatti è stato ben documentato come nei pazienti con STEMI la fibrinolisi determini una riduzione tempo dipendente della mortalità e della morbidità nelle prime 12 ore dall'inizio dei sintomi³². Una metanalisi pubblicata su Lancet nel 1994³⁹ mostra che con la terapia fibrinolitica possano essere prevenuti circa 30 decessi per 1000 pazienti trattati se eseguita entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, 20 decessi per 1000 pazienti trattati se eseguita tra le 7h e le 12h dopo la comparsa dei sintomi. Non sono ancora stati ben stabiliti, invece, i benefici della fibrinolisi per pazienti che si presentano dopo 12 ore dall'esordio della sintomatologia⁴⁰. Altri studi⁴¹ dimostrano come il beneficio maggiore in termini di riduzione della mortalità nel trattamento fibrinolitico si osservi nei pazienti trattati entro le prime 2h dall'insorgenza dei sintomi. Questi risultati depongono a favore della possibilità in alcuni *setting* di utilizzare in fase pre-ospedaliera la terapia fibrinolitica. Le linee guida ESC, pur sottolineando come la fibrinolisi pre-ospedaliera mostri risultati paragonabili alla PCI (a condizione che l'angiografia e la PCI vengano tempestivamente eseguite quando necessarie), si rimettono ai risultati dello studio "The ongoing Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction" (STREAM) per valutare se la fibrinolisi pre-ospedaliera sia associata ad un outcome clinico simile o migliore rispetto alla PCI primaria nei pazienti che giungono precocemente

all'osservazione. Comunque, indipendentemente da dove venga eseguita, la terapia fibrinolitica dovrebbe essere iniziata idealmente entro 30 minuti dal FMC ("FMC to needle") o dall'accesso ospedaliero ("door to needle").

Nel trial GUSTO⁴² l'infusione accelerata di alteplase (l'attivatore tissutale del plasminogeno, t-PA) in associazione ad eparina per via endovenosa corretta in base al tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) ha consentito di prevenire 10 decessi ogni 1000 pazienti trattati rispetto a quanto osservato con la streptochinasi, a fronte di 3 casi aggiuntivi di ictus. Nella valutazione del beneficio clinico netto del t-PA (sopravvivenza senza deficit neurologico) deve essere tenuto in considerazione che solo uno di questi 3 pazienti è sopravvissuto con un deficit neurologico residuo¹³. Pertanto sia le linee guida europee che quelle americane raccomandano di preferire i farmaci fibrino-specifici (tenecteplase, alteplase, reteplase) rispetto ai non fibrino-specifici (streptokinasi). I dosaggi e le controindicazioni alla terapia fibrinolitica sono indicate nelle tabelle 3 e 4. È da sottolineare come il precedente utilizzo di streptochinasi rappresenti una controindicazione specifica al riutilizzo della stessa a causa della sensibilizzazione con produzione di anticorpi neutralizzanti e con il rischio di reazioni allergiche.

	Initial treatment	Specific contraindications
Streptokinase (SK)	1.5 million units over 30–60 min i.v.	Prior SK or anistreplase
Alteplase (tPA)	15 mg i.v. bolus 0.75 mg/kg over 30 min (up to 50 mg) then 0.5 mg/kg over 60 min i.v. (up to 35 mg)	
Reteplase (r-PA)	10 units + 10 units i.v. bolus given 30 min apart	
Tenecteplase (TNK-tPA)	Single i.v. bolus: 30 mg if <60 kg 35 mg if 60 to <70 kg 40 mg if 70 to <80 kg 45 mg if 80 to <90 kg 50 mg if ≥90 kg	

Tabella 3: Dosaggi dei farmaci fibrinolitici. Tratta dalle linee guida ESC 2012 sul trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione.

Absolute
Previous intracranial haemorrhage or stroke of unknown origin at any time
Ischaemic stroke in the preceding 6 months
Central nervous system damage or neoplasms or atrioventricular malformation
Recent major trauma/surgery/head injury (within the preceding 3 weeks)
Gastrointestinal bleeding within the past month
Known bleeding disorder (excluding menses)
Aortic dissection
Non-compressible punctures in the past 24 h (e.g. liver biopsy, lumbar puncture)
Relative
Transient ischaemic attack in the preceding 6 months
Oral anticoagulant therapy
Pregnancy or within 1 week postpartum
Refractory hypertension (systolic blood pressure >180 mmHg and/or diastolic blood pressure >110 mmHg)
Advanced liver disease
Infective endocarditis
Active peptic ulcer
Prolonged or traumatic resuscitation

Tabella 4: Controindicazioni alla terapia fibrinolitica. Tratta dalle linee guida ESC 2012 sul trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione.

I rischi associati alla terapia fibrinolitica sono molteplici. Questa è associata ad un aumento degli episodi di ictus emorragico che si verificano nella totalità dei casi durante il primo giorno di trattamento (4 casi in più di ictus ogni 1000 pazienti trattati, di cui 2 mortali e 1 con disabilità moderata-severa)³⁹. Inoltre si associa a sanguinamenti non cerebrali maggiori (complicanze emorragiche che necessitano di emotrasfusione o potenzialmente fatali) che possono verificarsi in una percentuale variabile dal 4% al 13% dei pazienti trattati. Infine la somministrazione di streptochinasi può associarsi ad ipotensione o a rare reazioni allergiche gravi.

I benefici dell'utilizzo di Aspirina e Clopidogrel come terapia antiaggregante in associazione alla terapia fibrinolitica sono stati ampiamente dimostrati⁴³. Come evidenziato dallo studio ISIS-2⁴⁴, i benefici apportati dall'utilizzo dell'aspirina sono risultati aggiuntivi a quelli apportati dalla sola streptochinasi. Essa deve essere somministrata al dosaggio di 150-500 mg per via orale (250 mg per via

endovenosa possono essere somministrate nei pazienti incapaci di masticare) mentre successivamente deve essere indefinitamente assunta giornalmente per via orale a dosi inferiori (75mg)¹³.

Nello studio CLARITY⁴⁵, i pazienti di età ≤ 75 anni sono stati trattati con un regime fibrinolitico standard e sono stati randomizzati a ricevere una dose di carico di clopidogrel di 300 mg seguita da una dose di 75 mg/die o placebo, somministrati in associazione all'aspirina fino al momento dell'esecuzione dell'esame angiografico per un massimo di 8 giorni (durata media 3 giorni). A 30 giorni dalla randomizzazione, la terapia con clopidogrel ha determinato una riduzione dell'incidenza dell'endpoint composito di morte per cause cardiovascolari, reinfarto e ischemia ricorrente, comportando una riduzione della necessità di rivascolarizzazione urgente nel 20% dei casi. L'incidenza di sanguinamenti maggiori e di emorragie intracraniche è risultata simile nei due gruppi.

Il trattamento anticoagulante è largamente utilizzato in supporto alla terapia fibrinolitica per migliorare la pervietà coronarica e prevenire riocclusioni arteriose³². Questo dovrebbe essere somministrato per un minimo di 48 ore, e preferibilmente per la durata dell'intera ospedalizzazione, fino a 8 giorni.

L'eparina è stata largamente impiegata sia durante che dopo trattamento fibrinolitico, questa tuttavia non migliora la lisi immediata del coagulo, ma la pervietà coronarica nelle ore o nei giorni successivi alla terapia fibrinolitica sembra essere superiore con la somministrazione di eparina per via endovenosa¹³.

Altri diversi e importanti trial hanno confrontato, con l'eparina non frazionata o con il placebo, diverse EPBM e il Fondaparinux.

Un riassunto delle raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia è presentato nella seguente tabella:

Enoxaparina	<p>Nei pazienti <75 anni con creatininemia ≤ 2.5 mg/ml (uomini) o ≤ 2 mg/ml (donne), bolo e.v. di 30 mg seguito dopo 15 min da una dose s.c. di 1 mg/kg ogni 12h fino alla dimissione per un massimo di 8 giorni. Le prime due somministrazioni s.c. non devono superare i 100 mg.</p> <p>Nei pazienti >75 anni: non somministrare il bolo e.v.; iniziare con una prima dose s.c. di 0.75 mg/kg fino ad un massimo di 75 mg per le prime due somministrazioni s.c. Nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min, indipendentemente dall'età, ripetere la dose s.c. ogni 24h.</p> <p>Nei pazienti con clearance creatinina maggiore di 30 ml/minuti, la dose sottocutanea è somministrata ogni 24 ore.</p>
Eparina UFH	<p>Bolo e.v. di 60 U/kg fino ad un massimo di 4000 U seguito da infusione e.v. di 12 U/kg per 24-48h fino ad un massimo di 1000 U/h.</p> <p>Target aPTT: 50-70 s da monitorare dopo 3, 6, 12 e 24h dall'inizio del trattamento.</p>
Fondaparinux	<p>Bolo e.v. di 2.5 mg seguito da una somministrazione s.c. giornaliera di 2.5 mg per 8 giorni o fino alla dimissione.</p>

Tabella 5: Trattamento anticoagulante nei pazienti con STEMI sottoposti a terapia fibrinolitica. Tabella tratta dalle linee guida ESC 2012 per il trattamento delle sindromi coronariche acute nei pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione.

Successivamente all'inizio della terapia fibrinolitica il paziente dovrebbe essere trasferito in un centro con un laboratorio di emodinamica. Infatti, qualora vi sia evidenza di occlusione persistente, nuova occlusione o recidiva infartuale con il ripetersi di sopraslivellamento del tratto ST, il paziente deve essere indirizzato alla PCI di salvataggio⁴⁶. Nei casi invece, in cui si ritiene probabile un successo della terapia fibrinolitica (risoluzione del tratto ST >50% a 60-90 minuti, insorgenza di tipica aritmia da riperfusione e scomparsa del dolore toracico) e in assenza di controindicazioni, si raccomanda comunque di eseguire un esame angiografico. Infatti una metanalisi pubblicata sul European Heart Journal nel 2011 ha mostrato il vantaggio in termini di riduzione del rischi di reinfarto e di ischemia ricorrente, apportato dalla esecuzione di routine di una angiografia precoce (con eventuale PCI di salvataggio) rispetto a un atteggiamento di vigile

attesa, dopo l'esecuzione di una terapia fibrinolitica⁴⁷. Le linee guida ESC, sulla base dei dati più recenti, raccomandano quindi dopo un trattamento fibrinolitico efficace l'esecuzione di una angiografia in una finestra temporale di 3-24 ore.

2.2.5 Intervento cardiocirurgico

Il numero di pazienti che richiedono un intervento di bypass aortocoronarico (CABG) nella fase acuta è limitato, ma tale procedura può essere indicata quando si sia verificato un fallimento della PCI, quando l'occlusione coronarica non possa essere trattata con PCI, quando i sintomi persistano dopo PCI o in presenza di shock cardiogeno o di complicanze meccaniche quali rottura ventricolare, insufficienza mitralica acuta o difetti del setto interventricolare.

Nei pazienti con indicazione all'intervento di CABG, ad esempio per malattia multivasale, si raccomanda di trattare in prima istanza la lesione correlata all'infarto mediante PCI e di eseguire il CABG in un secondo momento quando le condizioni si siano stabilizzate¹³.

2.2.6 Pazienti non riperfusi

Nei pazienti che giungono all'osservazione entro 12h dall'insorgenza dei sintomi e in cui non viene instaurata una terapia riperfusiva, così come in quelli, che giungono all'osservazione oltre le 12 ore, bisogna procedere quanto prima alla somministrazione di aspirina, clopidogrel, farmaci antitrombotici¹³.

Le linee guida ESC in questi pazienti raccomandano di somministrare l'Aspirina e i farmaci anticoagulanti (UFH, Enoxaparina, Fondaparinux) agli stessi dosaggi utilizzati quando si associano alla terapia fibrinolitica, mentre per Clopidogrel raccomandano 75 mg per os al giorno.

3. RETE

Nell'ottica di minimizzare i ritardi con cui vengono intraprese le diverse strategie ripercussive, negli ultimi anni è emersa la necessità di organizzare le strutture cardiologiche del territorio in una rete, caratterizzata da un sistema di collegamenti tra strutture con diversi livelli di tecnologia. Al centro di questa rete si sono posti i centri di emodinamica (centri Hub) dove vengono trattati con la PCI i pazienti affluenti da tutto il territorio di riferimento. Lo scopo di questo assetto organizzativo è quello di accorciare i tempi di trasferimento del paziente dal luogo della prima osservazione clinica (domicilio, Pronto Soccorso ospedale periferico, Pronto Soccorso ospedale metropolitano) all'emodinamica ⁴⁸.

Lo sviluppo di queste reti ha permesso di ridurre il ritardo del trattamento e di aumentare la proporzione di pazienti che ricevono la terapia ripercussiva nei tempi adeguati ^{49,50}. Le linee guida ESC definiscono le principali caratteristiche delle reti:

- Chiara definizione dell' area geografica di responsabilità.
- Condivisione di protocolli basati sul trasporto dei pazienti su mezzi (ambulanze o elicotteri) equipaggiate in maniera adeguata, con personale adeguatamente istruito.
- Permettere un *triage* pre-ospedaliero dello STEMI per bypassare gli i centri in cui non può essere offerta la PCI primaria (centri Spoke).
- Favorire l'accesso diretto all'emodinamica bypassando il Pronto soccorso.
- Garantire che i pazienti presentatisi a un centro Spoke, in attesa di essere trasportati a un centro Hub per la PCI primaria o di salvataggio, vengano fatti attendere in un'area idonea con l'adeguato monitoraggio.
- Garantire che se la diagnosi di STEMI non è stata eseguita a bordo dell'ambulanza e il paziente arriva in un centro Spoke, l'ambulanza attenda la conferma della diagnosi, e, nel caso che la diagnosi di STEMI sia confermata l'ambulanza prosegua la sua corsa fino al centro Hub.
- Il centro Hub per massimizzare l'esperienza del team di emodinamica dovrebbe essere attivo 24 ore al giorno per 7 giorni a settimana (sono

ammessi anche modelli in cui sia presente una rotazione giornaliera o settimanale delle emodinamiche di riferimento) mentre il bacino di utenza della rete dovrebbe essere compreso tra 300.000 e il 1.000.000 di abitanti.

- Aree geografiche dove il tempo di trasferimento ipotizzato all'emodinamica è superiore rispetto ai tempi raccomandati devono sviluppare un protocollo fibrinolisi che preveda l'effettuazione di questa o nel centro Spoke o nel setting pre-ospedaliero con il successivo rapido trasferimento al centro Hub.

Il modello organizzativo delle reti è stato sviluppato allo scopo di accelerare il processo diagnostico di STEMI e far giungere rapidamente il paziente al tavolo dell'emodinamica. Appare evidente come il principale limite di tale sistema sia quello di veder ridotta l'accuratezza diagnostica di STEMI e di portare a un numero crescente di falsi positivi. Benché i falsi positivi siano meno pericolosi per il singolo paziente dei falsi negativi, questi portano ad attivazioni inappropriate dell'emodinamica con un costo maggiore per la Sanità Pubblica. Una metanalisi⁴⁸ di Perugini et al. analizza i dati pubblicati in sei diversi studi osservazionali su altrettante reti metropolitane (3 americane, 1 australiana e 2 europee) nel periodo tra il 2004 e il 2008, allo scopo di confrontare le percentuali e le caratteristiche dei falsi positivi. Le percentuali rilevate nei diversi studi vanno dal 3% al 20% di falsi positivi. Con differenze a seconda dei contesti, i falsi positivi sono più spesso donne, giovani e con scarsi fattori di rischio cardiovascolari. Sembra che anche il presentarsi ad un centro Spoke incrementi il rischio di falsi positivi. Negli studi non europei dove sulle ambulanze si trovano spesso paramedici (figura assente in Italia) la percentuale di falsi positivi è maggiore se la diagnosi è fatta sulla ambulanza (dal paramedico) rispetto a quando è fatta nel dipartimento di emergenza (dal medico d'urgenza). Interessante anche il dato della rete di Bologna, dove si riscontra solo un 3% di falsi positivi senza differenze rispetto al percorso del paziente (diagnosi pre-ospedaliera o diagnosi in Pronto Soccorso); Questo si verifica probabilmente perché questa rete è basata su un modello organizzativo dove mediante un

sistema di telemedicina la diagnosi può essere sempre confermata dal cardiologo di guardia della UTIC del centro Hub. Come rileva Perugini queste percentuali di falsi positivi sono comunque un “prezzo accettabile” per un sistema che garantisce un trattamento efficace in tempi rapidi, specie nei modelli dove la fibrinolisi viene usata di rado. D’altro canto nei modelli organizzativi dove la fibrinolisi viene usata più frequentemente il rischio di un falso positivo assume un significato maggiore (fibrinolisi ha un rischio di emorragia intracranica del 1%).

4. PERCORSO ASSISTENZIALE PAZIENTI CON INFARTO DEL MIOCARDIO CON SOPRASLIVELLAMENTO TRATTO ST NELLA PROVINCIA DI PISA

La provincia di Pisa di copre un territorio di 1.922 Kilometri quadrati. Il suo fabbisogno di salute è sostanzialmente coperto dalla USL5 e dalla Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Il territorio di azione della USL 5 di Pisa copre quindi 28 comuni divisi in tre "zone":

- *Zona Pisana:* Pisa, Calci, Cascina, Fauglia, Lorenzana, Orciano Pisano, San Giuliano Terme, Vecchiano, Vicopisano;
- *Zona Alta Val di Cecina:* Castelnuovo Val di Cecina, Montecani Val di Cecina, Pomarance, Volterra;
- *Zona Val d’Era:* Bientina, Buti, Calcinaia, Capannoli, Cascina Terme, Chianni, Crespina, Laiatico, Lari, Palaia, Peccioli, Ponsacco, Pontedera, Santa Maria a Monte, Terricciola.

Gli assistiti sono circa 326.857, di cui 17.220 stranieri residenti, il 22.70% della popolazione ha più di 64 anni (dati ISAT 2006). L’azienda USL 5 in questo territorio gestisce due ospedali: a Pontedera l'Ospedale Felice Lotti e a Volterra gli Spedali Riuniti di Santa Maria Maddalena. Un importante ruolo assistenziale

è svolto anche dalla AUOP, che opera nel contesto Area Vasta Nord Ovest ma che rimane indipendente dalle diverse USL territoriali.

4.1 Descrizione elementi rete

In questo territorio sono presenti due laboratori di emodinamica con attività di emergenza-urgenza per le sindromi coronariche acute: quello del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare c/o l'Ospedale di Cisanello di Pisa e quello della Fondazione Gabriele Monasterio (FGM) di Pisa, S. Cataldo. Entrambi questi laboratori hanno le caratteristiche dell'Hub per l'infarto miocardico acuto definite dal documento di consenso redatto dalla Federazione Italiana di Cardiologia, dalla Società italiana di cardiologia invasiva e della Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza, sia per la casistica trattata che per la pronta disponibilità 24/24 ore al giorno per 7/7 giorni la settimana⁵¹.

Gli ospedali di Pontedera e Volterra non potendo disporre di un laboratorio di emodinamica con tali caratteristiche vengono invece considerati centri Spoke.

Attualmente il Sistema di Emergenza Territoriale 118, gli ospedali Spoke di Pontedera e Volterra afferiscono sei giorni alla settimana all'Emodinamica di Cisanello ed un giorno alla settimana (il Giovedì) all'Emodinamica di S.Cataldo.

Il Dipartimento Emergenza Accettazione dell'Ospedale di Cisanello e tutta l'AOUP fanno sempre riferimento all' Emodinamica del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare.

Nella provincia sono presenti quattro Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) con un totale di diciannove posti letto.

Sede	Letti UTIC
Cisanello	8
FGM	6
Pontedera	4
Volterra	1

Tabella 6: Distribuzione posti letto UTIC provincia di Pisa. Tabella tratta dal documento descrittivo del percorso assistenziale dei pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST nella provincia di Pisa .

La fase pre-ospedaliera della rete è affidata all'attività del Sistema di Emergenza 118 attraverso una rete di "Punti di Emergenza Territoriale" (P.E.T.), distribuiti nell'intera Provincia di Pisa e coordinati da una centrale di coordinamento (denominata appunto Centrale Operativa). Se occorre, è previsto anche l'utilizzo del sistema di elisoccorso Pegaso per il quale è stata costruita una base di atterraggio sul Dipartimento Emergenza Accettazione dell'Ospedale di Cisanello.

4.2 Protocolli

Il 2 Aprile 2013 una commissione tecnica presieduta dalla Prof.ssa Anna Sonia Petronio, responsabile del laboratorio di emodinamica della AOUP, ha redatto una revisione critica del documento descrittivo del percorso assistenziale dei pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto-ST nella provincia di Pisa alla luce dell'esperienza maturata e delle nuove Linee Guida ESC 2012. Coerentemente alle Linee guida ESC il nuovo modello organizzativo si prefigge di anticipare il momento diagnostico e terapeutico delle sindromi coronariche acute (STEMI e NSTEMI a rischio molto alto), garantendo una maggiore rapidità di invio dei pazienti per l'esecuzione dell'angioplastica coronarica ed un inizio precoce della terapia antiaggregante e anticoagulante⁵¹. In tale occasione sono state fissate le nuove indicazioni alla terapia ripercussiva, che individuano 3 gruppi di pazienti:

- **Paziente che viene soccorso dal Pronto Soccorso di Cisanello:**
va applicato il protocollo STEMI-PCI con invio immediato in emodinamica (entro 60 minuti dal Primo Contatto Medico);
- **Paziente che viene soccorso da 118 o dal Pronto Soccorso di Volterra o dal Pronto Soccorso di Pontedera con intervallo stimato dalla diagnosi ECG di STEMI alla ricanalizzazione minore di 120 min:**
va applicato il protocollo STEMI-PCI con trasporto diretto in emodinamica se la diagnosi viene posta direttamente dal 118 o con

trasferimento immediato tramite 118 se la diagnosi viene posta al Pronto Soccorso di Pontedera o di Volterra.

- **Paziente che viene soccorso da 118 o dal Pronto Soccorso di Volterra o dal Pronto Soccorso di Pontedera con intervallo stimato dalla diagnosi ECG di STEMI alla ricanalizzazione maggiore di 120 min:** va applicato il protocollo fibrinolisi. In caso di mancata riperfusione, il paziente deve ricevere entro 1 ora la PCI di salvataggio, per questo motivo è opportuno che avvenga immediatamente il trasferimento all'UTIC del centro Hub (vista la lontananza geografica). In caso di successo del trombolitico sarà comunque effettuata entro 24 h la coronarografia di controllo, come d'accordo alle ultime linee guida europee.

Al momento alla Commissione non appare tecnicamente effettuabile la fibrinolisi pre-ospedaliera. La fibrinolisi verrà dunque praticata nell'UTIC dei centri Spoke dove i medici saranno preventivamente allertati in caso di arrivo del paziente con il 118 (con un tempo all'ago minore di 30 minuti). Il protocollo fibrinolisi appare applicabile solo in casi particolari e solo in alcune zone dell'Alta Val di Cecina, infatti le altre zone della Provincia hanno tempi di percorrenza che permettono di rientrare nel cut-off di 120 minuti.

In caso di controindicazioni alla fibrinolisi o di alto rischio emorragico la Commissione ritiene che sia opportuno applicare sempre il protocollo STEMI-PCI con trasporto immediato in emodinamica.

Così come ampiamente dimostrato in letteratura, per anticipare il momento della diagnosi e ridurre il tempo totale ischemico è necessario che venga incentivato l'utilizzo del sistema emergenza territoriale del 118 da parte dei pazienti con sospetto infarto del miocardio. Inoltre è fondamentale che il Servizio emergenza territoriale sia in grado di eseguire al paziente con dolore toracico un ECG a 12 derivazioni sul territorio, con lettura in sede e trasmissione telematica all'UTIC di riferimento per condividere la diagnosi, la terapia preprocedurale e per permettere l'invio diretto del paziente al Laboratorio di Emodinamica per essere

sottoposto in tempi utili ad angioplastica primaria saltando così i “tempi morti di Pronto Soccorso”⁵¹.

4.3 Percorso 118

Il paziente con sospetto infarto deve immediatamente allertare i soccorsi chiamando il numero telefonico 1-1-8. Così il paziente viene messo in comunicazione con la Centrale Operativa che ha quindi il compito di coordinare le prime fasi del soccorso effettuando:

- triage telefonico
- istruzioni pre-arrivo
- scelta dei mezzi di soccorso
- supporto ai soccorritori

L’attivazione della Centrale Operativa da una chiamata per dolore toracico non traumatico, con localizzazione toracica e/o epigastrica associato o meno ad irradiazione in un soggetto con età maggiore di 35 anni e di durata superiore ai 10 minuti dovrà avere alta priorità⁵¹. Tali situazioni vengono assimilate a Codice Rosso, ovvero situazioni nelle quali devono essere utilizzate le migliori risorse disponibili, garantendo, nei limiti del possibile, l’invio di personale medico e paramedico, sia con ambulanza di tipo A/A1 dotata di tutti i necessari presidi, che con auto medica. A domicilio del paziente verrà eseguito un ECG diagnostico (entro 10 minuti dal First Medical Contact) con apparecchiatura dotata di un sistema di teletrasmissione collegato all’UTIC di riferimento.

Questo sistema di teletrasmissione, previsto dalle Linee Guida Internazionali, ad oggi è presente nei mezzi di soccorso medicalizzati del 118 di tutto il territorio (attualmente sono 7 attivi 24 ore per 12 mesi più 1 attivo 24 ore per i 5 mesi estivi a Marina di Pisa) ed è già in uso in altre aree della Toscana ed in altre regioni. L’apparecchiatura per la trasmissione dell’ECG dovrà inoltre essere dotata di un sistema per stimolazione esterna e defibrillatore semiautomatico.

L’ambulanza medicalizzata/auto medica arriverà alla sede del servizio e dovrà registrare immediatamente un ECG che invierà all’UTIC di riferimento, tramite

conferenza telefonica con la Centrale Operativa del 118 così da permettere la registrazione della telefonata. Contemporaneamente raccoglierà quelle notizie anamnestiche che aiuteranno nella valutazione del caso e a guidare il successivo trattamento. La trasmissione ed il colloquio decisionale avverrà tra medico del 118 e Cardiologo della UTIC di riferimento. Sulla base dei dati forniti consegnerà la decisione dell'invio all'Emodinamica di turno (allertata dal cardiologo stesso) o alla UTIC e questo avverrà in base al seguente protocollo di trattamento aggiornato secondo le recenti Linee Guida ESC 2012.

Subito dopo l'inquadramento diagnostico effettuato con dati clinici, anamnestici ed elettrocardiografici, il medico del 118 in accordo con il cardiologo del centro di riferimento dovrà effettuare la terapia medica indicata a seconda del percorso stabilito per quel paziente secondo protocolli condivisi prefissati.

I parametri vitali, i tempi, i dati clinici ed anamnestici saranno elencati nel Protocollo del quale una copia sarà compilata dal medico del 118 ed una, di verifica, dal Cardiologo dell'UTIC. Sullo stesso foglio successivamente datato e firmato verrà segnalata la terapia effettuata durante il trasporto. Il trattamento sul posto si basa sull'impiego di farmaci di primo soccorso: Morfina, ASA, Prasugrel (o Clopidogrel), ossigeno se non controindicati. In assenza di chiare differenze cliniche negli studi pubblicati il Prasugrel viene preferito al Ticagrelor per il minor costo. Se necessario, dopo teleconsulto, potranno essere somministrati altri farmaci (antischemici, antiaritmici, inotropi).

Alcuni pazienti pur essendo soccorsi dal 118 non beneficiano di un percorso diretto in emodinamica. Questi pazienti transiteranno pertanto dal Pronto Soccorso e seguiranno percorsi analoghi ai pazienti *Walk-in* STEMI. Il protocollo pone particolare attenzione al caso specifico in cui pazienti trasportati con il 118 agli Ospedali di Pontedera e Volterra, nei quali dopo l'accettazione il cardiologo dell'UTIC di Pontedera o Volterra ponga indicazione alla PCI. In questo caso il paziente, dopo accordi con l'Emodinamica, verrà inviato con trasferimento a carico del 118 che non deve essere inteso come trasferimento secondario. Sarà opportuno, in questa seconda evenienza, far sì che ogni decisione venga effettuata tempestivamente (entro 20 minuti) dando la possibilità al 118 di

garantire il trasporto con lo stesso mezzo senza aumentare i tempi di ischemia e senza sguarnire troppo a lungo il territorio di un'unità⁵¹.

4.4 Walk-in STEMI

I pazienti che si presentano direttamente al Pronto Soccorso di Cisanello, come da protocollo interno del Dipartimento Emergenza Accettazione, saranno sottoposti all'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni in tempi molto brevi (entro 10 minuti dall'ingresso). In presenza di ST elevato verrà immediatamente avvisata l'UTIC e con il Medico di Guardia si concorderà il percorso successivo ovvero la conferma della diagnosi (ricorrendo a trasmissione via fax dell'ECG fotocopiato), la terapia, l'allertamento della Sala di Emodinamica e si organizzerà il trasferimento del paziente⁵¹. Appare ad oggi impossibile eseguire la teletrasmissione del tracciato perché gli elettrocardiografi nel Pronto Soccorso di Cisanello non hanno tali caratteristiche tecniche, così come appare impossibile utilizzare tecniche come il *Wi-Fi* per la presenza di problemi di rete nel Dipartimento Emergenza Accettazione. Per arrivare in emodinamica la via più breve in senso temporale, adeguatamente segnalata, è il percorso barellati interno compreso tra l'Edificio 31 e l'Edificio 10 al 1° piano dell'Ospedale di Cisanello. Questo percorso, della durata di 7-9 minuti, si è rivelato più affidabile dell'utilizzo di ambulanze interne (per le quali i tempi di attesa sono molto variabili).

I pazienti invece che si presentano al Pronto Soccorso di Pontedera o Volterra dovranno essere sottoposti ad un analogo iter diagnostico e immediatamente dovranno essere trasferiti con il servizio emergenza del 118 all'Emodinamica di riferimento, dopo comunicazione telefonica al Medico di Guardia dell'Hub che si occuperà di allertare l'Emodinamica⁵¹.

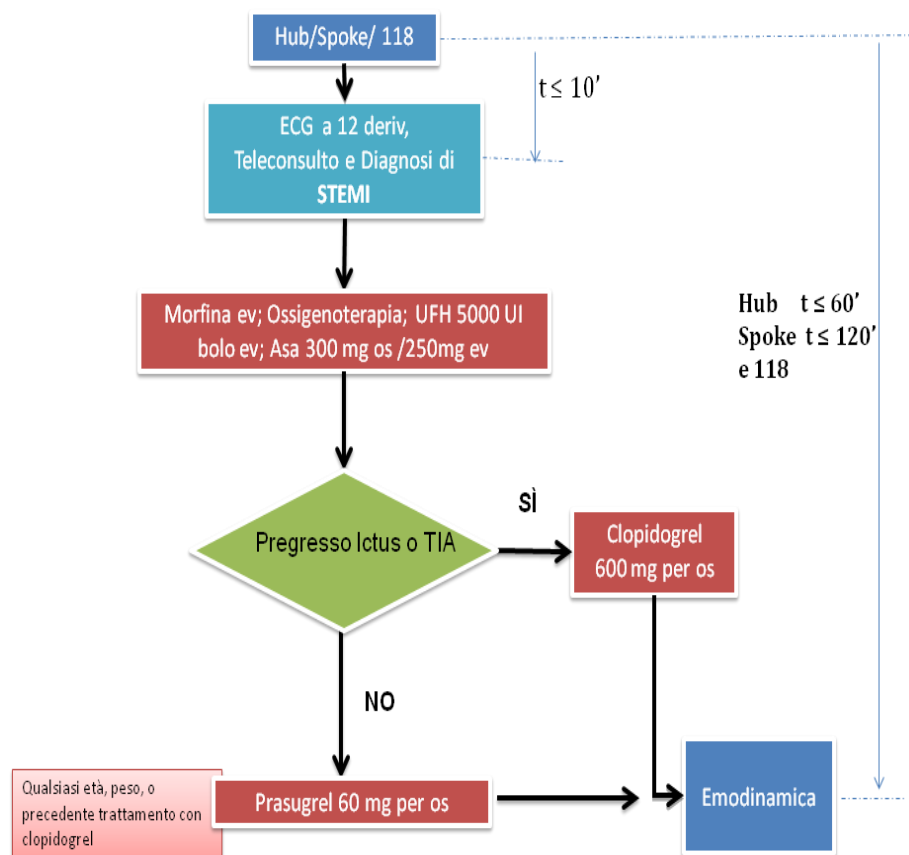


Figura 1: Protocollo PCI primaria. Immagine tratta dal documento descrittivo del percorso assistenziale pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST nella provincia di Pisa.

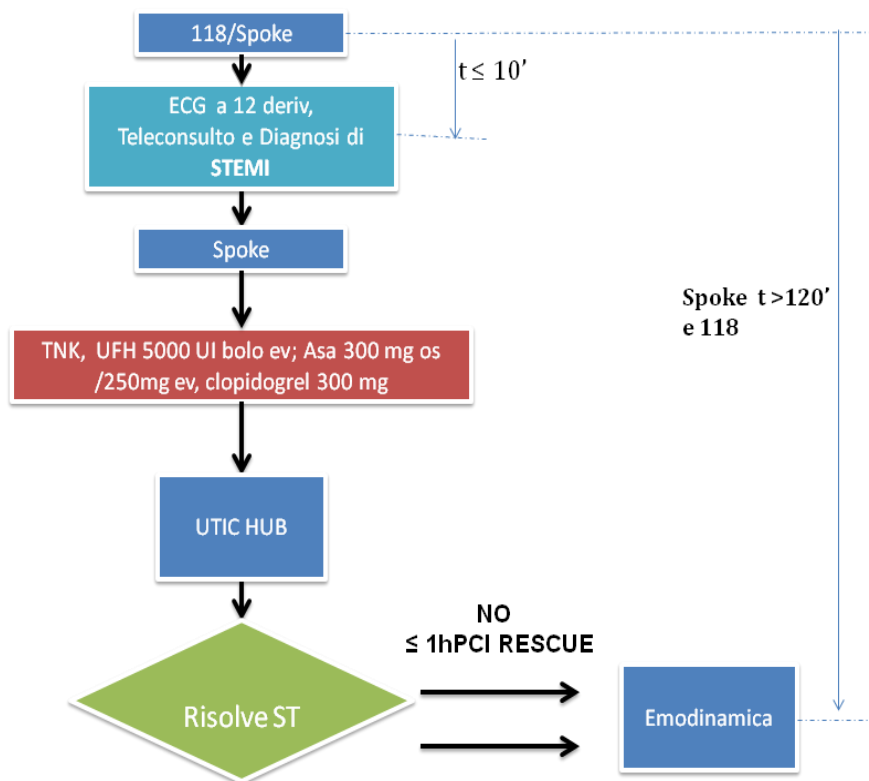


Figura 2: Protocollo Fibrinolisi. Immagine tratta dal documento descrittivo del percorso assistenziale pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST nella provincia di Pisa.

4.5 Schema per il rientro dei pazienti trattati con PCI

La commissione tecnica ha anche descritto lo schema di rientro dei pazienti trattati con PCI. Per evitare l'ingorgo di ricoveri presso le UTIC delle Cardiologie dei centri Hub, dopo la procedura di angioplastica coronarica :

- il paziente con completa riperfusione, monovasale e asintomatico clinicamente stabile potrà essere ritrasferito all'UTIC del centro di competenza territoriale dopo breve osservazione in Emodinamica;
- il paziente con completa riperfusione ancora non completamente asintomatico, che non necessita di ulteriori rivascolarizzazioni, stabile dal punto di vista emodinamico, verrà trattenuto in osservazione e poi rinviato all'UTIC del centro di competenza territoriale che dovrà garantire il posto letto;

- il paziente instabile rimarrà ricoverato presso l'UTIC della U.O. di Cardiologia di turno e rinviato al centro di provenienza quando clinicamente stabile;
- il paziente che dovrà comunque essere sottoposto ad ulteriore rivascolarizzazione su di un altro vaso sarà ricoverato presso l'UTIC U.O. di Cardiologia di turno ed in seguito rinviato all'UTIC del centro di competenza territoriale oppure dimesso dalla prima e riferito alla Cardiologia di competenza per il follow- up.

4.6 Sistema di monitoraggio dell' attività della rete

L'approccio ad un progetto che punta a migliorare lo standard terapeutico su vasta scala impone obbligatoriamente la raccolta di tutti i dati indispensabili per poter valutare oltre agli outcome clinici anche gli aspetti epidemiologici, organizzativi e socio-economici. Infatti, come indicano le linee guida ESC è di estrema importanza garantire un monitoraggio continuo della *Rete per l'IMA* per poter rilevare e intervenire sulle criticità del sistema. E' pertanto indispensabile che i Centri coinvolti utilizzino un *Software* comune per la registrazione dei dati della Rete e degli indicatori di qualità⁵¹. L'efficacia di una rete si basa infatti sul raggiungimento ed il miglioramento degli obiettivi che sono soprattutto: riduzione della mortalità globale e della mortalità pre-ospedaliera. I maggiori indicatori previsti sono i tempi organizzativi e di trattamento, la mortalità durante il trasporto, intraprocedurale e intraospedaliera, gli eventi clinici maggiori avversi (MACE) intraospedalieri (emorragia cerebrale, re-IMA, BPAC urgente, aritmie maggiori) e quelli extraospedalieri a breve (1 mese) e medio/lungo termine (6-12 mesi).

Con la lettura dei dati semestrali e annuali sarà possibile incrementare o ridurre la quota di pazienti indirizzati alla PCI primaria, correggere i tempi di trasporto, effettuare se necessario variazioni terapeutiche, controllare l'efficacia dei trattamenti ⁵¹.

4.7 Campagna educativa

Dal 2011 è iniziata una campagna educativa rivolta alla cittadinanza che si prefigge lo scopo di sensibilizzare il cittadino sulla importanza del riconoscere i sintomi dell'infarto e del reagire rapidamente chiamando il 118. Questa si svolge con l'ausilio di opuscoli informativi (distribuiti nelle ASL, negli ospedali e negli ambulatori medici), di spot trasmessi a rotazione su TV locali e nei cinema cittadini, di mezzi stampa, di volantinaggio istruito. Inoltre sono stati promossi incontri che hanno interessato più di mille ragazzi di 4° classi delle scuole superiori. La campagna informativa, soprattutto nei seminari tenuti nelle scuole, ha voluto anche porre l'accento sulle cause dell'infarto miocardico e sui fattori di rischio cardiovascolari. Rimane importante per il miglioramento dei risultati anche il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale che svolgono un ruolo chiave e devono essere coinvolti in prima persona nel processo di informazione e sensibilizzazione dei loro assistiti⁵¹. Infatti, il Medico di Medicina Generale, oltre a sensibilizzare i propri assistiti sulla necessità di abbattere i fattori di rischio coronarici, dovrebbe anche educarli ad intraprendere la giusta condotta comportamentale in caso di sospetto infarto miocardico .

5. SCOPO TESI

Lo scopo dello studio è quello di analizzare le informazioni dei diversi pazienti afferenti al laboratorio di emodinamica dell'AOUP (Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare) per l'esecuzione della PCI primaria a seguito della diagnosi di STEMI. Il periodo preso in esame va da Gennaio 2012 ad Aprile 2014. Lo studio si propone di analizzare i "tempi coronarici" in relazione ai diversi percorsi che i pazienti compiono nella rete: nella prima parte vengono indagate le diverse variabili che influenzano i tempi e le modalità della richiesta del soccorso da parte dei pazienti; nella seconda parte vengono analizzati i rendimenti dei diversi percorsi rispetto ai tempi raccomandati dalla Società europea di cardiologia.

6. MATERIALI E METODI

I tempi relativi al percorso IMA sono stati estratti da un database costantemente aggiornato dal personale del laboratorio di emodinamica della AOUP (Responsabile Prof.ssa A.S. Petronio). I preposti hanno raccolto i dati anagrafici, i tempi e le modalità di arrivo al laboratorio di emodinamica, hanno inoltre intervistato i pazienti (o talvolta i familiari, se impossibilitati a rispondere in prima persona) per rilevare il grado di conoscenza sulle tematiche dell'infarto del miocardio e della "rete IMA". L'utilizzo di un sistema di raccolta dati standardizzato (vedi figura 1 e 2) ha permesso di ridurre il più possibile la variabilità delle misurazioni. Le lacune ed incongruenze sugli orari che sono tuttavia emerse sono state corrette grazie alla possibilità di poter accedere ai software dell'emergenza sanitaria territoriale gestito dal 118 di Pisa (Direttore Dott. P.Tognarelli) e del Pronto Soccorso di Cisanello (Direttore Dott.M.Santini). Nello studio non sono stati inclusi i dati del laboratorio di emodinamica della Fondazione Gabriele Monasterio di Pisa alla quale afferiscono pazienti un giorno alla settimana.

La base dati a nostra disposizione contava inizialmente 377 casi di STEMI sottoposti a PCI da Gennaio 2012 a Aprile 2014. Per poter compiere una corretta analisi, questa grande mole di dati, come già anticipato, è stata attentamente valutata. Nel dettaglio si è provveduto ad operare nel seguente modo: si è corretto i dati non coerenti che potevano essere ricavati dall'incrocio delle diverse fonti disponibili e si sono invece scartati i dati che contenevano informazioni contrastanti che non era possibile correggere. Tutte le analisi effettuate, fatta eccezione per l'analisi dei rendimenti, sono state eseguite eliminando gli *outlier* dalla base dati. Infatti gli *outlier* sono considerati in statistica valori anomali e aberranti che quindi risultano chiaramente distanti dalle altre osservazioni disponibili. Vengono definiti *outlier* le osservazioni che sono esterne all'intervallo: $[Q_1 - K(Q_3 - Q_1); Q_3 + K(Q_3 - Q_1)]$; dove Q_1 e Q_3 sono rispettivamente primo e terzo quartile. K è una costante (nel nostro caso è stato assunto 1,5) che regola l'ampiezza dell'intervallo.

I dati così ottenuti sono da considerarsi :

- Rilevanti: perché utili per comprendere e definire il problema;
- Rappresentativi: perché rappresentativi della intera gamma di condizioni del processo;
- Sufficienti: perché numericamente sufficienti a garantire che i trend che emergano siano reali .

Nello studio sono stati utilizzate solamente alcune informazioni (*vital few*) ritenute più significative rispetto alle altre nella comprensione del processo. Le altre informazioni sono comunque state utilizzate nelle fasi preliminari per risalire ad alcune *vital few* assenti.

La base dati ottenuta è stata dunque utilizzata allo scopo di comprendere la *baseline* della performance del processo, grazie all'utilizzo di indicatori rilevanti e robusti, e per analizzare i rendimenti dei diversi percorsi.

Il metodo di analisi è stato quello statistico: è stato utilizzato il software *Minitab* che ha consentito di trattare i dati verificandone le distribuzioni, le eventuale correlazioni e le appartenenze a distribuzioni simili (test delle ipotesi sulle medie e sulle varianze per dati continui e discreti).

I Vital Few che abbiamo considerato sono i seguenti:

- **Insorgenza sintomi:** è il momento in cui il paziente avverte la sintomatologia;
- **Richiesta soccorso:** è il momento in cui il paziente decide di chiamare il 118 o di recarsi al PS;
- **Primo contatto medico (First Medical Contact, FMC):** primo contatto con personale medico (all'arrivo ambulanza o al triage in Pronto Soccorso);
- **Primo ECG diagnostico;**
- **Passaggio filo guida:** indica il momento in cui il vaso è prossimo a essere ricanalizzato.

Il FMC è stato fissato per i pazienti *Walk-in* STEMI come l'arrivo al Pronto Soccorso del centro Hub o del centro Spoke. Per i pazienti soccorsi dal 118 è stato fissato 10 minuti prima del primo ECG diagnostico a causa dell'impossibilità di risalire a tale dato. Questa approssimazione è stata effettuata perché i tempi di triage pre-ospedaliero con esecuzione di ECG sono tendenzialmente mantenuti nei 10-15 minuti dal FMC.

Nei casi in cui non è stato possibile risalire direttamente al tempo di passaggio filo guida, tale dato si è ottenuto sommando all'orario di "Inizio anestesia" il tempo medio dell'intervallo "Inizio anestesia- Passaggio filo guida" calcolato sulla restante parte del campione.

SCHEDA STEMI: TEMPI e MODALITA' di ARRIVO (da compilare in sola) completata []

Cognome _____ Nome _____ Nascita ____/____/____ M F

Medico Referatore _____ U.O. appartenenza _____

Telefono _____

PROVENIENZA

-118 con ECG trasmesso []

-PS Spoke [] Pontedra →
[] Viareggio →
-PS Hub [] Cisanello →

Modalità di arrivo in PS:
 [] --118 con ECG*
 [] --118 senza ECG
 [] --mezzo proprio

-intraospedaliero [] PROPRIO REPARTO
 [] ALTRO REPARTO _____
 [] ALTRO OSPEDALE _____
 reparto _____

*NOTE (segnalare perché 118 con ECG arriva al PS): _____

TEMPI

-insorgenza dolore data _____ ora _____

-richiesta soccorso _____ ora _____

Decisione presa dal paziente sì [] no []

Decisione presa da altri (specificare) _____

-arrivo PS ospedale Spoke _____ ora _____

-arrivo PS ospedale Hub _____ ora _____

-ECG diagnostico _____ ora _____

-contatto cardiologico _____ ora _____

-attivazione emodinamica _____ ora _____

-arrivo del paziente : in Emodinamica _____ ora _____
 in UTIC _____ ora _____
 se UTIC perché? _____

-inizio procedura (anestesia locale) _____ ora _____
 _____ ora _____

compilare fronte-retro →

Figura 3: : Modulo raccolta dati pag.1. Immagine tratta dal documento descrittivo del percorso assistenziale pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST nella provincia di Pisa.

SCHEDA STEMI: INTERVISTA PAZIENTE (da compilare in sala o al posto letto)

Prima di questo ricovero:

-Sapeva abbastanza di preciso cos'è l'infarto del miocardio? Si No

-Quando si è sentito male ha pensato di avere l'infarto? Si No

-Sapeva che non perdere tempo è importante per la cura dell'infarto? Si No

-Sapeva che chiamando il 118 si attiva una rete di soccorso specifica per la cura dell'infarto? Si No

-Se Sì, in che modo ne era venuto a conoscenza?

- ☐ -tramite esperienza diretta
- ☐ -tramite il curante o altro personale sanitario
- ☐ -tramite campagna informativa (opuscoli, video...)

-Avrebbe chiamato il 118 in ogni caso? Si No

-Se No Perché? _____

Figura 4: Modulo raccolta dati pag.2. Immagine tratta dal documento descrittivo del percorso assistenziale pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST nella provincia di Pisa.

7. ANALISI DATI

7.1 Tempo totale ischemico: stratificazione provenienza

Il tempo totale ischemico è stato studiato in relazione ai diversi percorsi che i pazienti hanno intrapreso nella rete pisana. È stato infatti necessario fare una distinzione perché tali percorsi si modellano in processi diversi, sia per quanto riguarda le fasi che li compongono, che per le prestazioni registrate.

I pazienti soccorsi dal 118 con diagnosi pre-ospedaliera di STEMI hanno un tempo totale ischemico di 160 minuti (deviazione standard 58 minuti) contro i tempi più lunghi di chi accede al Pronto Soccorso di Cisanello, Pontedera e Volterra (valori medi rispettivamente 216, 311, 336 minuti con deviazioni standard rispettivamente 79, 187, 103 minuti) (vedi tabella 7).

Tempo totale ischemico (minuti)	Valore medio	Deviazione standard	Mediana
<i>118 con ECG trasmesso</i>	160	58	145
<i>PS Cisanello</i>	216	79	203
<i>PS Pontedera</i>	311	187	234
<i>PS Volterra</i>	336	103	312

Tabella 7: Tempo totale ischemico nella Provincia di Pisa.

Appare evidente che i tempi ischemici nettamente minori siano raggiunti nei pazienti che accedono direttamente al laboratorio di emodinamica bypassando il Pronto Soccorso, indipendentemente dall'area di provenienza. Affinché questo avvenga è necessario che il paziente richieda soccorso chiamando il 118 e che sia possibile l'esecuzione tecnica dell'ECG pre-ospedaliero con teletrasmissione del tracciato. E'opportuno sottolineare come il numero dei campioni relativi al Pronto Soccorso di Volterra sia numericamente poco significativo.

Allo scopo di rendere più omogeneo il confronto sono stati disaggregati i dati dei pazienti trasportati direttamente in emodinamica (118 con ECG trasmesso) in base alla provenienza (ricavata dall'indirizzo a cui è stato richiesto il mezzo di soccorso); in questo modo è stato possibile confrontare i tempi ischemici dei pazienti trasportati dal 118 con i tempi ischemici dei *Walk-in* STEMI nei rispettivi ospedali. Si è visto che tra i pazienti dell'area Pisana (Pisa e comuni limitrofi) il tempo totale ischemico assume un valore medio di 148 minuti (deviazione standard 52 minuti) molto inferiore ai valori di chi transita dal Pronto Soccorso Cisanello (vedi tabella 8).

Tempo totale ischemico (minuti)	Valore medio	Deviazione standard	Mediana
118 area Pisa	148	52	138
PS Cisanello	216	79	203

Tabella 8: Tempo totale ischemico provincia di Pisa, confronto tra 118 con teletrasmissione ECG area Pisa e walk-in STEMI PS Cisanello.

Analoghe considerazioni possono essere fatte anche per i pazienti che sono soccorsi dal 118 nell'area di Pontedera e nell'area di Volterra (rispettivamente 175 e 257 minuti) rispetto a chi si reca autonomamente al Pronto Soccorso di Pontedera o Volterra (vedi tabelle 9 e 10).

Tempo totale ischemico (minuti)	Valore medio	Deviazione standard	Mediana
118 area Pontedera	175	70	148
PS Pontedera	311	187	234

Tabella 9: Tempo totale ischemico provincia di Pisa, confronto tra 118 con teletrasmissione ECG area Pontedera e walk-in STEMI PS Pontedera.

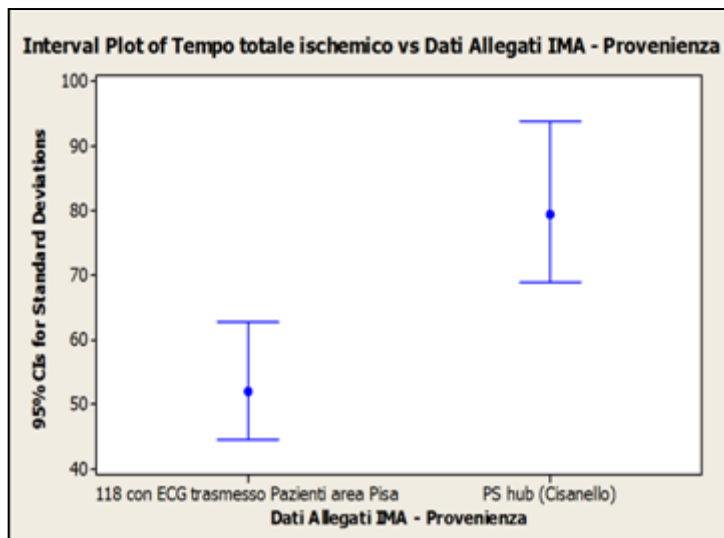
Tempo totale ischemico (minuti)	Valore medio	Deviazione standard	Mediana
118 area Volterra	257	36	255
PS Volterra	336	103	312

Tabella 10: Tempo totale ischemico provincia di Pisa, confronto tra 118 con teletrasmissione ECG area Volterra e walk-in STEMI PS Volterra.

Oltre a fare valutazioni sulle medie dei due diversi campioni è stato eseguito il test delle ipotesi per verificare se esiste una differenza statisticamente rilevante rispetto alle varianze. Il test di Levene non parametrico può essere utilizzato per verificare l'omogeneità delle varianze in gruppi che non seguono una distribuzione normale. Il valore che esprime la probabilità di commettere l'errore di considerare due gruppi non uguali e cioè provenienti da popolazioni diverse è

il p-value. Nel caso in cui il p-value sia minore di 0,05 ci si assume un rischio accettabile (inferiore al 5%) nel considerare i due gruppi non appartenenti alla stessa popolazione. Nelle figure 5 e 6 si dà evidenza della conferma della significatività della differenza statistica delle varianze, effettuata con il test di Levene, sia per i pazienti area Pisa che Pontedera; nello specifico sono riportati anche gli Interval Plot che consentono una visualizzazione immediata. I dati relativi alla popolazione di Volterra, a causa della bassa numerosità del campione, non possono essere dimostrativi.

In conclusione si può valutare che il tempo totale ischemico, con l'accesso diretto in Emodinamica (118 con ECG trasmesso), risulta sempre più rapido e, a livello di significatività statistica, risulta meno variabile.



Test and CI for Two Variances: Tempo totale isc vs Dati Allegati IM

Method

Null hypothesis $\text{Sigma}(118 \text{ con ECG trasmesso}) / \text{Sigma}(\text{PS hub (Cisanello)}) = 1$
 Alternative hypothesis $\text{Sigma}(118 \text{ con ECG trasmesso}) / \text{Sigma}(\text{PS hub (Cisanello)}) \text{ not } = 1$
 Significance level $\text{Alpha} = 0,05$

Statistics

Dati Allegati IMA -
 Provenienza N StDev Variance
 118 con ECG trasmesso 68 52,065 2710,743
 PS hub (Cisanello) 82 79,411 6306,099

Ratio of standard deviations = 0,656

Ratio of variances = 0,430

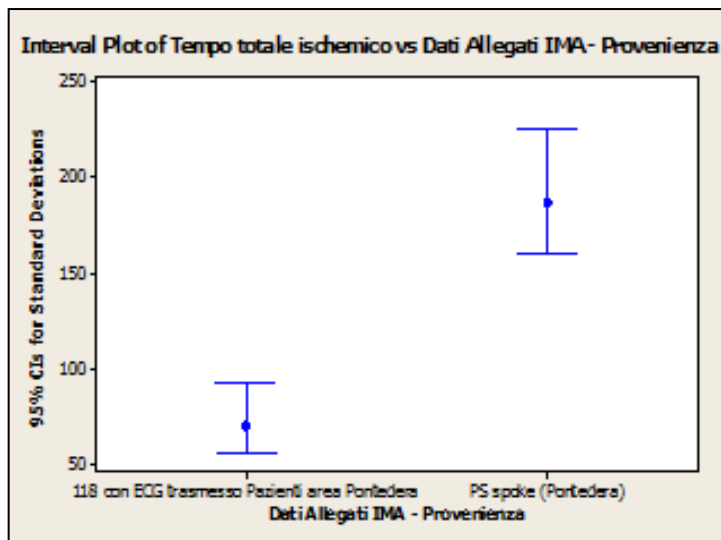
95% Confidence Intervals

Distribution of Data	CI for StDev Ratio	CI for Variance Ratio
Normal	(0,522; 0,828)	(0,272; 0,685)
Continuous	(0,491; 0,808)	(0,241; 0,653)

Tests

Method	DF1	DF2	Statistic	P-Value
F Test (normal)	67	81	0,43	0,000
Levene's Test (any continuous)	1	148	12,83	0,000

Figura 5: Tempo totale ischemico provincia di Pisa, Levene's Test per confronto tra 118 con teletrasmissione ECG area Pisa e walk-inSTEMI PS Cisanello.



Test and CI for Two Variances: Tempo totale isc vs Dati Allegati IM

Method

Null hypothesis $\text{Sigma}(118 \text{ con ECG trasmesso}) / \text{Sigma}(\text{PS spoke (Pontedera)}) = 1$
Alternative hypothesis $\text{Sigma}(118 \text{ con ECG trasmesso}) / \text{Sigma}(\text{PS spoke (Pontedera)}) \text{ not } = 1$
Significance level $\text{Alpha} = 0,05$

Statistics

Dati Allegati IMA -

Provenienza	N	StDev	Variance
118 con ECG trasmesso	32	70,068	4909,515
PS spoke (Pontedera)	68	187,035	34982,043

Ratio of standard deviations = 0,375
Ratio of variances = 0,140

95% Confidence Intervals

Distribution of Data	CI for StDev Ratio	CI for Variance Ratio
Normal	(0,281; 0,517)	(0,079; 0,268)
Continuous	(0,254; 0,581)	(0,065; 0,337)

Tests

Method	DF1	DF2	Test Statistic	P-Value
F Test (normal)	31	67	0,14	0,000
Levene's Test (any continuous)	1	98	13,32	0,000

Figura 6: Tempo totale ischemico provincia di Pisa, Levene's Test per confronto tra 118 con teletrasmissione ECG area Pontedera e walk-in STEMI PS Pontedera

Abbiamo poi anche confrontato, secondo l'area di provenienza, il tempo totale ischemico dei pazienti soccorsi dal 118 con diagnosi pre-ospedaliera di STEMI con quelli soccorsi dal 118 senza ECG trasmesso (vedi tabella 11). I risultati ottenuti chiariscono ulteriormente l'importanza della diagnosi pre-ospedaliera di

STEMI con invio diretto del paziente in emodinamica. Infatti nell'area Pisa il tempo totale ischemico dei pazienti soccorsi dal 118 con "ECG trasmesso" è risultato mediamente 148 minuti (deviazione standard 52 minuti) contro i 211 minuti di media (deviazione standard 43 minuti) dei pazienti soccorsi dal 118 ma senza diagnosi pre-ospedaliera di STEMI. Per i pazienti area Pontedera con "118 ECG trasmesso" la media del tempo totale ischemico è stata 175 minuti (deviazione standard 70 minuti) contro i 407 minuti (deviazione standard 340 minuti) dei pazienti soccorsi dal 118 senza teletrasmissione dell'ECG. Analogamente per i pazienti area Volterra il tempo totale ischemico risulta inferiore laddove c'è stata diagnosi pre-ospedaliera.

Tempo totale ischemico (minuti)	Valore medio	Deviazione standard	Mediana
Area Pisa			
118 con ECG	148	52	138
118 senza ECG	211	43	216
Area Pontedera			
118 con ECG	175	70	148
118 senza ECG	407	340	200
Area Volterra			
118 con ECG	257	36	255
118 senza ECG	391	181	290

Tabella 11: Tempo totale ischemico provincia di Pisa, confronto tra 118 con teletrasmissione ECG e 118 senza teletrasmissione ECG.

7.2 Tempo totale ischemico: altre stratificazioni

Stratificando per sesso ed età si evince come le femmine abbiano un tempo totale ischemico mediamente superiore a quello dei maschi (228 contro 204 minuti) e come questo aumenti con l'incrementare dell'età in entrambi i sessi. Appare singolare, e in contrasto con altri studi, che dagli 80 anni nella femmina e dai 90 anni nei maschi il tempo totale di ischemia si riduca (vedi tabella 12).

Classe di età	Tempo totale ischemico femmine (minuti)	Classe di età	Tempo totale ischemico maschi (minuti)
4	220	3	206
5	208	4	184
6	216	5	189
7	267	6	203
8	201	7	221
9	163	8	233
		9	120

Tabella 12: Tempo totale ischemico, stratificazione per classi di età.

Con un'altra stratificazione si osserva che quando viene bypassato il Pronto Soccorso il tempo totale ischemico non differisce rispetto al sesso. Quando invece il paziente arriva in Pronto Soccorso (Cisanello o Pontedera) il tempo totale ischemico nelle femmine è mediamente più alto rispetto a quello dei maschi (vedi tabella 13).

Modalità presentazione	Tempo totale ischemico
<i>118 con ECG trasmesso</i>	156
Maschi	156
Femmine	155
<i>PS Cisanello</i>	211
Maschi	202
Femmine	233
PS Pontedera	296
Maschi	289
Femmine	314

Tabella 13: Tempo totale ischemico, stratificazione per modalità presentazione e sesso.

7.3 Le componenti del tempo totale ischemico

Il tempo totale ischemico può essere scomposto in due intervalli:

- “Insorgenza sintomi - Primo ECG diagnostico”;
- “Primo ECG diagnostico - Passaggio filo guida”.

E' stato utile individuare quale variazione tra questi 2 intervalli influisca maggiormente sulla variazione del tempo totale ischemico. A questo scopo sono state condotte delle analisi di correlazione che hanno posto in evidenza il livello di relazione tra queste variabili. Sono stati utilizzati due specifici strumenti che sono il calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson (r) e il grafico Scatter Plot. In tutti i tipi di percorso entrambi gli strumenti hanno chiaramente espresso (figure da 7 a 10) come la variazione del tempo totale ischemico sia maggiormente influenzata dalla variazione del tempo intercorrente tra "Insorgenza sintomi - Primo ECG diagnostico".

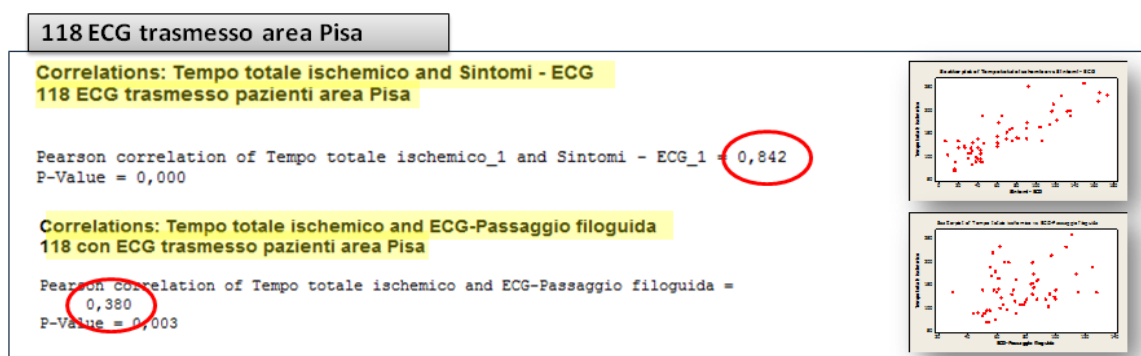


Figura 7: Tempo totale ischemico 118 con ECG trasmesso area Pisa, analisi variabilità.

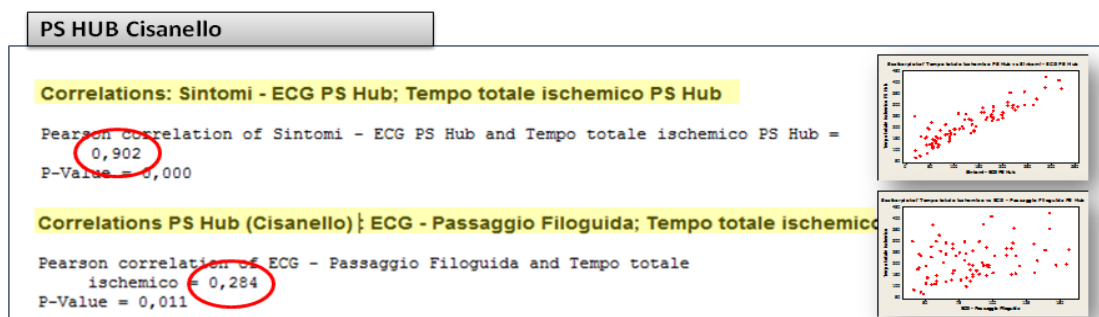


Figura 8: Tempo totale ischemico walk-in STEMI PS Cisanello, analisi variabilità.

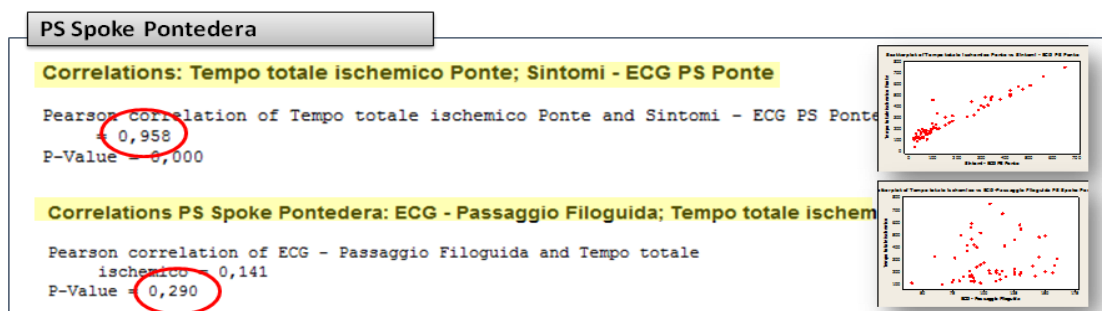


Figura 9: Tempo totale ischemico walk-in STEMI PS Pontedera, analisi variabilità.

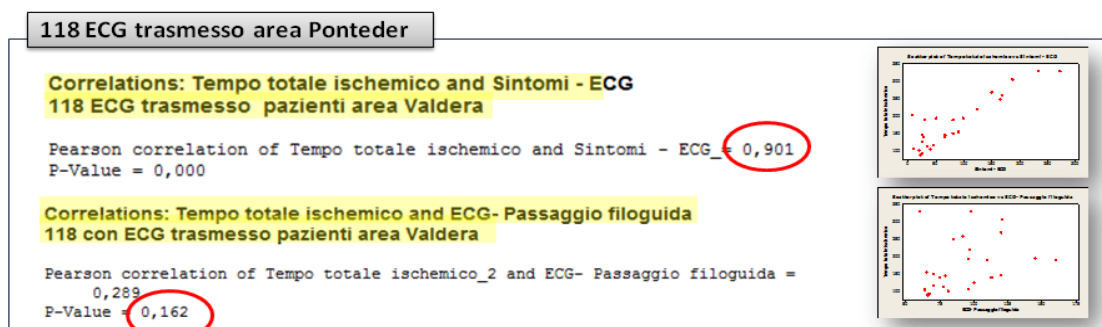


Figura 10: Tempo totale ischemico 118 con ECG trasmesso area Pontedera, analisi variabilità.

Questi risultati sottolineano come sia importante ridurre il più possibile il tempo necessario alla diagnosi, perché è la variabilità di questo che influisce sulla variabilità del tempo totale ischemico. Infatti il maggior numero di variabili è presente proprio nell'intervallo "Insorgenza sintomi - Primo ECG diagnostico", mentre quando la diagnosi è compiuta il processo percorre su binari ben stabiliti.

7.4 "Insorgenza sintomi - Primo ECG diagnostico"

Dalla stratificazione per anno, indipendentemente dalla provenienza, si nota un considerevole miglioramento negli anni: il 2012 ha un valore medio di 119 minuti con deviazione standard 92 minuti mentre il 2013 assume un valore medio di 102 minuti con 65 minuti di deviazione standard (vedi figura 11).

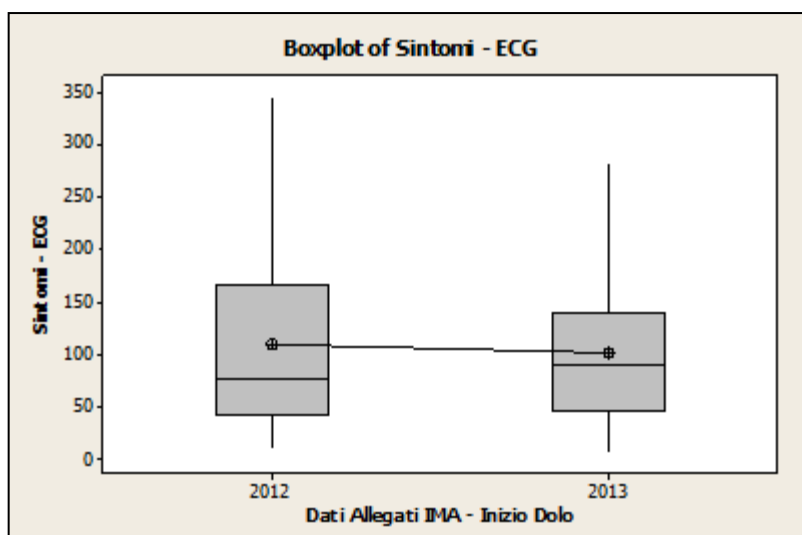


Figura 11: Intervallo "Insorgenza sintomi – Primo ECG diagnostico", andamento negli anni.

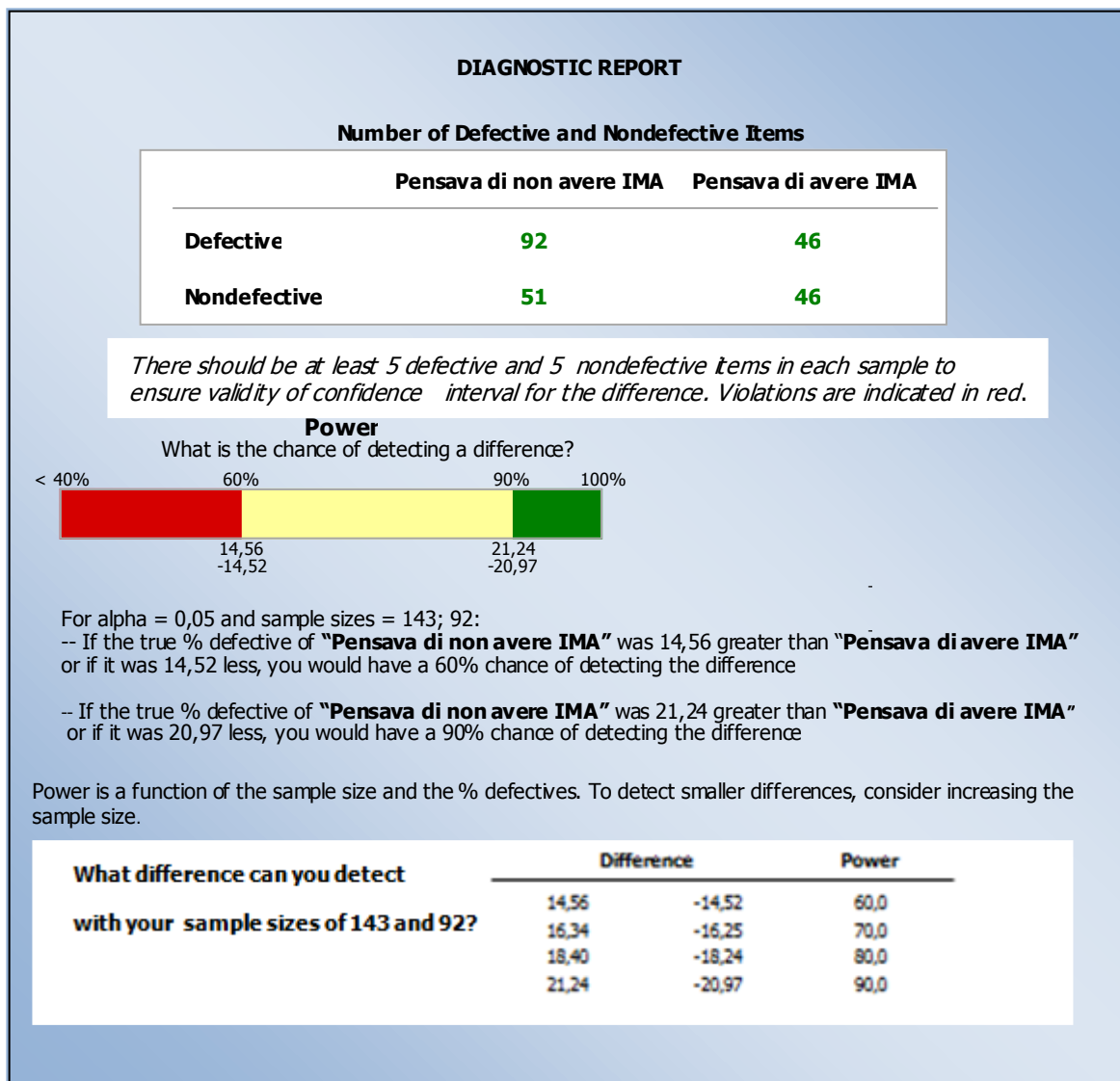
L'approfondimento di quanto sopra è stato condotto su due aspetti: in primo luogo si è verificato come è cambiato questo intervallo di tempo a parità di provenienza e successivamente si è indagato sulla percentuale degli arrivi diretti in emodinamica.

Se l'analisi delle tempistiche relative a ciascun percorso non ha mostrato variazioni significative, è risultato invece determinante l'incremento di percentuale delle persone che arrivano in emodinamica direttamente dopo aver richiesto soccorso al 118. Infatti dal 2012 al 2013 si è passati dal 40,9% al 45,1% di accessi diretti in emodinamica. Questo importante incremento di risultati assume rilievo maggiore se considerato che nel 2009 anno di attivazione della rete solo il 9% dei pazienti aveva potuto seguire questo percorso di "rapido" accesso all'emodinamica.

L'importanza di questo passaggio ci ha spinto ad indagare quali caratteristiche del paziente influiscono sull'esecuzione della scelta corretta di chiamare il 118. Abbiamo esaminato diverse variabili individuali con un altro test della famiglia del test delle ipotesi. Il *chi quadro test* ha lo scopo di evidenziare quelle variabili che in maniera statisticamente significativa hanno influenzato la proporzione dei pazienti che arrivano direttamente in emodinamica rispetto a quelli che passano dal Pronto Soccorso. Abbiamo analizzato le variabili età, sesso e il grado di conoscenza delle tematiche sull'infarto così come emerse dalle risposte fornite a

un questionario. Questo questionario è stato somministrato ai pazienti (o dove questi impossibilitati ai familiari) dal personale del laboratorio di emodinamica della AOUP (Responsabile Prof.ssa A.S. Petronio) per rilevare la sensibilità al riconoscimento dei sintomi dell'infarto, alla tempistica di reazione ed alla conoscenza della "rete IMA". Il Chi quadro test ha evidenziato che la sola caratteristica dei pazienti in proporzione statisticamente significativa è la consapevolezza di avere l'infarto (p-value 0,031) . Infatti i pazienti che arrivano direttamente in emodinamica sono circa il 15% in più quando "pensano di avere IMA" rispetto a quando "pensano di non avere IMA" (figura 12).

L'età, il sesso, la conoscenza della rete e la consapevolezza di non dover perdere tempo invece non si sono rilevate statisticamente significative (p-value >0,05).



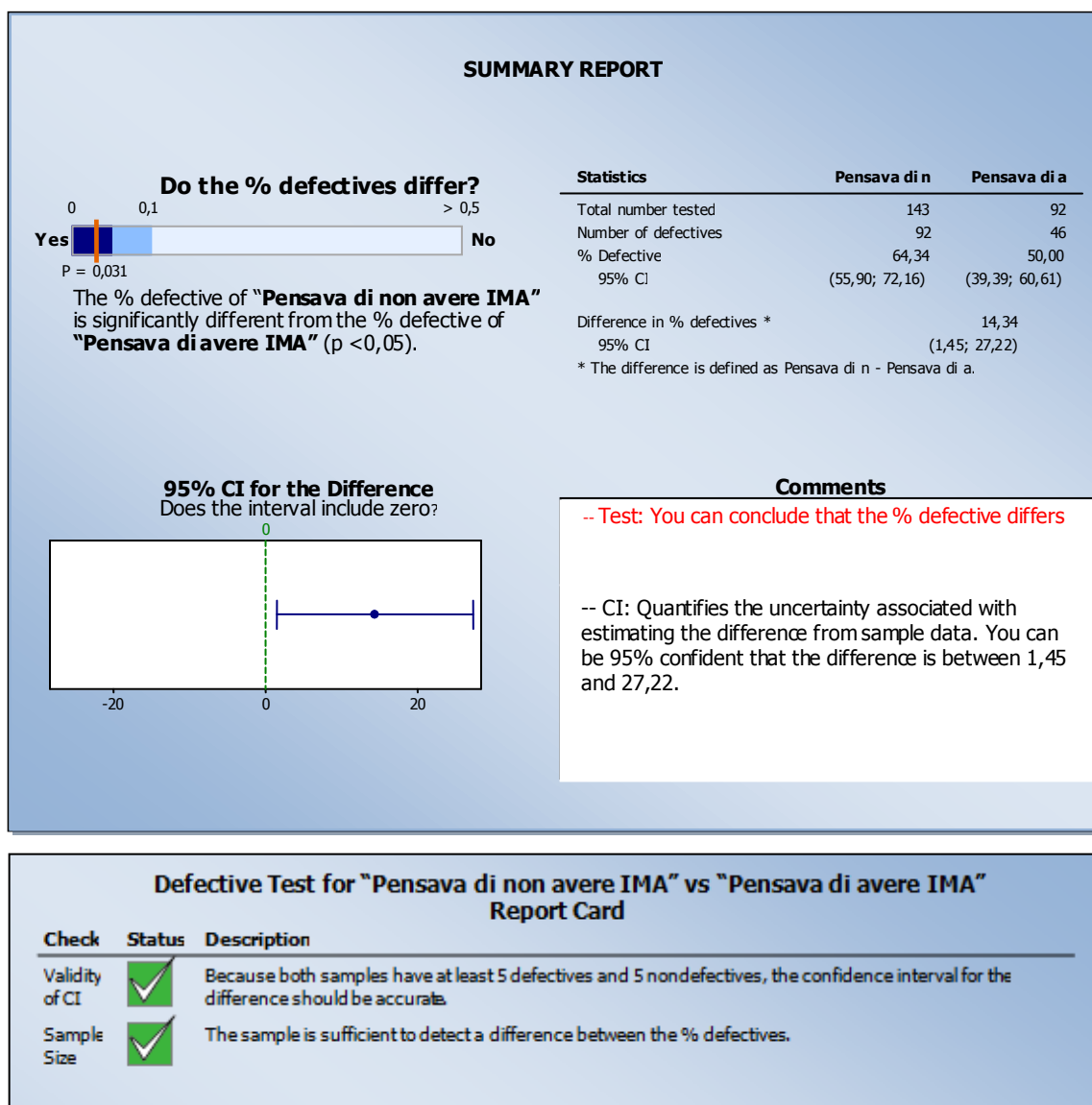


Figura 12: Chi quadro test.

Andando a studiare il campione appare però evidente che non tutti i pazienti che reagiscono correttamente chiamando il 118 arrivano direttamente in emodinamica. Infatti solo il 68% di chi richiede soccorso al 118 riesce a bypassare il Pronto Soccorso riducendo drasticamente i tempi ischemici. Nel restante 32% dei casi invece il paziente non accede direttamente alla emodinamica. Questo dipende da mezzi di soccorso che non possono offrire una diagnosi pre-ospedaliera in quanto non dotati di elettrocardiogramma con teletrasmissione (18%) e nella restante percentuale dei casi (14%) la diagnosi non

appare inizialmente chiara o è stato preferito per ragioni cliniche far arrivare comunque il paziente al Pronto Soccorso.

7.5 Le componenti "insorgenza sintomi-primo ECG diagnostico"

Andando a scomporre ulteriormente l'intervallo "Insorgenza sintomi-Primo ECG diagnostico" troviamo:

- "Insorgenza sintomi-Richiesta soccorso";
- "Richiesta soccorso-Primo ECG diagnostico".

Entrambi questi intervalli sono influenzati dal grado di educazione della popolazione. Abbiamo già visto come il "pensava di avere IMA" sia la variabile che influenza l'arrivo diretto in emodinamica. Tale variabile condiziona positivamente entrambe le componenti di tempo sopramenzionate. Infatti i pazienti ben sensibilizzati su queste tematiche reagiscono rapidamente nel modo più appropriato (chiamando il 118) e, di conseguenza, usufruiscono di un ECG diagnostico in tempi rapidi. La durata media dell'intervallo "Insorgenza sintomi-Richiesta soccorso" (ritardo paziente) nei pazienti consapevoli dell'infarto è 24 minuti (con deviazione standard 17 minuti) contro i 40 minuti di chi non ha la consapevolezza di avere l'infarto (deviazione standard 32 minuti).

La durata media intervallo "Richiesta soccorso-Primo ECG diagnostico" nei pazienti che sospettano di avere l'infarto è stata 31 minuti (deviazione standard 20 minuti) contro i 45 minuti (deviazione standard 39 minuti) dei pazienti che non hanno riconosciuto i sintomi dell'infarto.

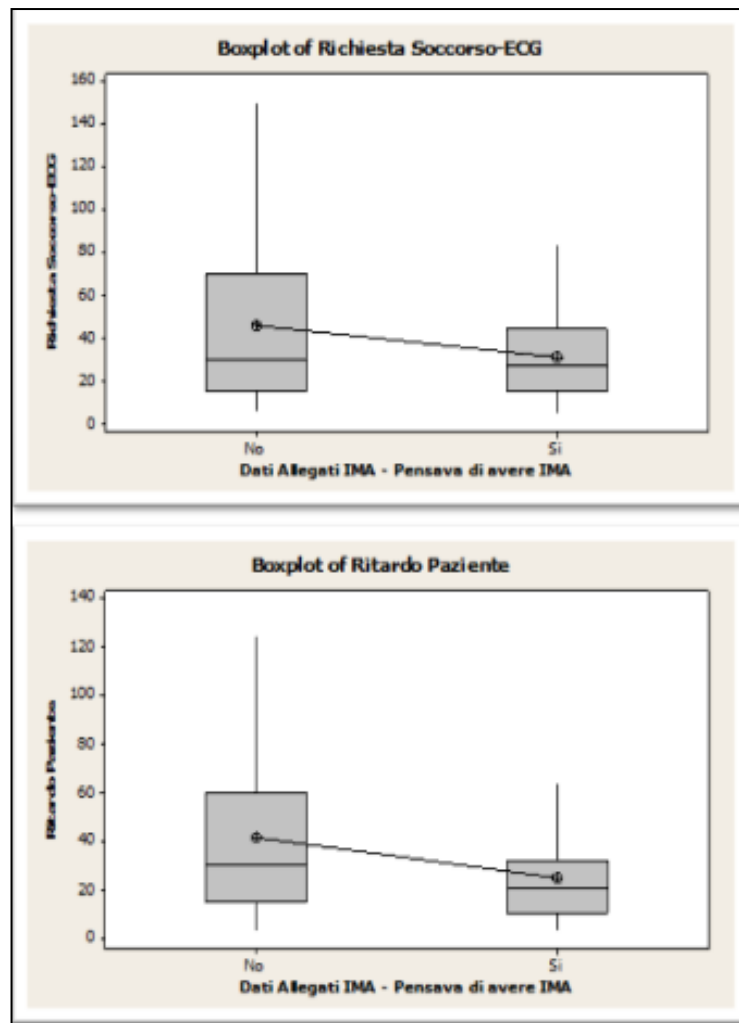


Figura 13 : Analisi “Ritardo paziente” e “Richiesta soccorso–Primo ECG diagnostico” rispetto alla risposta alla domanda “Pensava di avere IMA?”

7.6 Analisi dei rendimenti

Una volta fatta la diagnosi, il paziente viene trasferito immediatamente in sala di emodinamica mentre contemporaneamente deve esserne attivato il personale. Secondo il modello della “rete IMA” pisana e in accordo con le linee guida ESC dal primo contatto medico (first medical contact, FMC) al passaggio filo-guida devono passare :

- al massimo 60 minuti, se il paziente si presenta al Pronto Soccorso di Cisanello;

- al massimo 120 minuti, se la diagnosi di STEMI è pre-ospedaliera (118) oppure se il paziente si presenta al Pronto Soccorso di Pontedera e Volterra.

In riferimento a questi parametri temporali è stato possibile valutare il rendimento del processo da Gennaio 2012 a Aprile 2014 . A scopo di studio il rendimento del 2013 è stato confrontato con il rendimento del 2012 anche se all'epoca tale protocollo non era ancora stato attivato.

Il campione esaminato riguarda 131 eventi occorsi da Gennaio 2012 ad Aprile 2014 con provenienza "118 con ECG trasmesso". Solo 23 pazienti hanno superato il limite massimo di 120 minuti e pertanto si registra un rendimento pari all'82,4% (valore medio misurato 99 minuti). Nel confronto tra 2013 e 2012 si nota che la media è diminuita da 105 a 94 minuti ed il rendimento è salito da 75,0% a 88,9%. Si evidenzia peraltro che in questo risultato sono contenuti i dati di pazienti afferenti da tutta la provincia. In questo contesto, gli ultimi dati dell'anno 2013 relativi ai pazienti area Pisa indicano un valor medio ampiamente inferiore ai limiti di specifica (84 minuti rispetto a 120 minuti) e un rendimento prossimo al 100% (97,6%), con un solo paziente trattato oltre i limiti raccomandati con la sala peraltro occupata per altra procedura.

Per quanto riguarda i pazienti afferenti al Pronto Soccorso di Pontedera, il campione esaminato consta di 67 eventi; di questi ben 44 hanno superato il limite massimo di 120 minuti generando un rendimento pari al 34,3% (valore medio misurato 169 minuti). Nel confronto tra 2013 e 2012 si nota che la media è aumentata da 151 a 195 minuti ed il rendimento è diminuito dal 48,1% al 33,3%.

Per quanto riguarda i pazienti afferenti al pronto Soccorso di Cisanello, il campione esaminato è composto da 61 eventi; di questi ben 51 hanno superato il limite massimo di 60 minuti generando un rendimento del 15,0% (valore medio 132 minuti). Nel confronto tra 2013 e 2012 si evidenzia che la media è diminuita da 140 a 124 minuti ed il rendimento è salito dal 14,3% al 17,9%. Andando ad

approfondire le cause delle ancora basse prestazioni di questo processo nel 2013, si evince che il ritardo è stato generato nel 74% dei casi in Pronto Soccorso e la restante parte a valle di questo. Tutti i pazienti con dolore toracico tipico che giungono in Pronto Soccorso dovrebbero avere accesso immediato e eseguire l'ECG a 12 derivazioni entro 10 minuti. Talvolta però tale tempistica non può essere rispettata per l'overcrowding e la concomitanza di altre emergenze in corso (evenienza che si è verificata nel 57% dei ritardi a Cisanello nel 2013). L'eventuale presenza di alterazioni ECG-grafiche viene valutata dal medico del pronto soccorso che contatta il cardiologo della UTIC. Fattori rallentanti il percorso del paziente con STEMI in pronto soccorso sono: la presentazione atipica del dolore toracico, dubbi elettrocardiografici (29% delle cause di ritardo nel 2013), insorgenza di arresto cardio-respiratorio con necessità di intubazione oro-tracheale e di manovre rianimatorie (evenienza responsabile del 21% dei ritardi nel 2013) e la richiesta di consulenze specialistiche per la gestione di altre patologie gravi associate o di radiografie del torace (responsabili del 21% dei ritardi nel 2013). Dovrebbe essere pertanto evitata (tranne in casi altamente selezionati) la richiesta di esami diagnostici non necessari (come ad esempio radiografie) e la consulenza cardiologica in Pronto Soccorso. A differenza del servizio territoriale con ambulanza, in Pronto Soccorso non esiste un sistema di teletrasmissione dell'ECG perché ad ora la zona non è coperta dalla rete; pertanto il tracciato viene fotocopiato ed inviato per fax all'UTIC (ciò normalmente comporta la perdita di 7-8 minuti). In queste condizioni l'interpretazione del tracciato, talvolta, può essere difficoltosa per la presenza di artefatti e richiedere un ulteriore invio del fax ed eventuale consulenza cardiologica telefonica o in Pronto Soccorso allungando ancora di più i tempi. Questo tipo di ritardo potrebbe essere evitato fornendo al pronto soccorso apparecchiature telemedicali che teletrasmettono il tracciato direttamente in emodinamica. Talvolta possono essere invece significativi i tempi tecnici necessari alla preparazione della sala di emodinamica e della equipe.

8. CONCLUSIONI

Lo studio condotto evidenzia che la principale componente che determina la variabilità del tempo totale ischemico è l'intervallo "Insorgenza sintomi- Primo ECG diagnostico" che risulta ridotto nei pazienti che reagiscono rapidamente chiamando il 118. Anticipando la diagnosi, viene attivato più precocemente il laboratorio di emodinamica, viene anticipato l'inizio del trattamento anticoagulante e antiaggregante e si rende possibile un eventuale gestione di una aritmia minacciosa o di un arresto cardiaco insorti precocemente. La variabile che ha rilevanza statistica nell'intervallo "Insorgenza sintomi- Primo ECG diagnostico" è la dichiarata consapevolezza da parte del paziente della sintomatologia dell'infarto. Per questo motivo si conferma che la leva su cui agire per migliorare ulteriormente i risultati è la sensibilizzazione della popolazione sulla sintomatologia coronarica e in questa direzione si sta muovendo la campagna educativa promossa dalla AOUP.

L'intervallo "Primo ECG diagnostico- Passaggio filo guida" che invece presenta una variabilità che correla scarsamente con la variabilità del tempo totale ischemico non è condizionato dalle scelte del paziente mentre appare influenzato dalla qualità del sistema. L'analisi dei rendimenti ha mostrato risultati molto buoni del percorso 118 con teletrasmissione ECG mentre si sono rilevati più scadenti rendimenti dei percorsi *walk-in* STEMI. I risultati del nostro studio indicano che nel sistema di rete integrata ospedale-territorio nel 2013 il 60% dei pazienti richiede soccorso al sistema emergenza territoriale ma solo il 68% di questi (45% del totale) accede direttamente in emodinamica. Tuttavia, solo il trasporto diretto in emodinamica garantisce un "Primo contatto medico- Passaggio filo guida" adeguato in una quota consistente di pazienti. Negli altri casi il rispetto dei tempi raccomandati dalle linee guida è ampiamente disatteso.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Go AS MD, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21.
2. Hamm CW1 BJ, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2011.
3. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2010; 362(23): 2155-65.
4. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European heart journal*. 2005; 26(1): 18-26.
5. Perugini E, Maggioni AP, Boccanelli A, Di Pasquale G. [Epidemiology of acute coronary syndromes in Italy]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010; 11(10): 718-29.
6. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, Lucci D, Bolognese L, De Servi S, et al. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *European heart journal*. 2003; 24(18): 1616-29.
7. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, Greco C, Lucci D, Gonzini L, et al. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *European heart journal*. 2006; 27(4): 393-405.
8. Olivari Z DPF, Schievano E, et al. Ricercatori del Registro VENERE. Epidemiologia ospedaliera dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST ed applicabilità dell'angioplastica primaria nel contesto di rete interospedaliera: studio prospettico osservazionale e multicentrico VENERE (VENEt acute myocardil infarction REgistry). *Ita Heart Journal*. 2005.
9. Oltrona L MA, Marzegalli M, et al; Partecipanti allo Studio GestIMA e Sezione Regionale Lombarda dell'ANMCO e della SIC. La gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST nella Regione Lombardia (GestIMA). *Ital Heart J*.
10. Fauci B, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2009: 1490-501.
11. Kumar A, Fausto, Aster. Robbins e Cotrans, *Le basi patologiche delle malattie*. 2010; 2: 538-9.
12. Kristian Thygesen JSA, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012.

13. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012; 33(20): 2569-619.
14. Brieger D EK, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. 2004. *Chest*. 2009.
15. Fauci B, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2009: 1358.
16. Matetzky S FD, Feinberg MS, Novikov I, Rath S, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H. Acute myocardial infarction with isolated ST segment elevation in posterior chest leads V7-V9. Hidden ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 34: 748-53.
17. PW M. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. . *Journal of electrocardiology*. 2001; (34 (Supl)): 235-41.
18. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003; 349(22): 2128-35.
19. Horan LG FN, Johnson JC. Significance of the Diagnostic Q Wave of Myocardial Infarction. 1971; *Circulation*.
20. Kristian Thygesen JSA, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012.
21. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000; 102(11): 1216-20.
22. MacRae AR KP, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna MJ, Jaffe AS. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem*. 2006.
23. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122(17): 1756-76.
24. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2010; 304(7): 763-71.
25. Meadows-Pitt M, Fields W. The Impact of Prehospital 12-Lead Electrocardiograms on Door-to-Balloon Time in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association*. 2013.
26. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351): 13-20.
27. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005; 293(23): 2865-72.
28. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *European heart journal*. 2009; 30(2): 183-91.
29. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42(6): 991-7.

30. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European heart journal*. 2006; 27(7): 779-88.
31. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006; 114(19): 2019-25.
32. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 127(4): e362-425.
33. Victor J. Marder MD WCAM, Joel S. Bennett MD, Sam Schulman MD, Gilbert C. White II MD Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 2012: 1064-85.
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(20): 2001-15.
35. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(11): 1045-57.
36. Heestermans AA vWJ, Taubert D, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thrombosis research*. 2008; (122): 776-81.
37. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011; 378(9792): 693-703.
38. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012; 344: e553.
39. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994; 343(8893): 311-22.
40. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993; 342(8874): 767-72.
41. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996; 348(9030): 771-5.
42. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *The New England journal of medicine*. 1993; 329(10): 673-82.
43. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002; 324(7329): 71-86.
44. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988; 12(6 Suppl A): 3A-13A.
45. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2005; 352(12): 1179-89.

46. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2005; 353(26): 2758-68.
47. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *European heart journal*. 2011; 32(8): 972-82.
48. Perugini E, Di Diodoro L, Pallotti MG, Gallelli I, Villani C, Scaramuzzino G, et al. [Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the aera of primary percutaneous coronary intervention and hub and spoke networks]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010; 11(9): 630-44.
49. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation*. 2006; 113(20): 2398-405.
50. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116(7): 721-8.
51. Anna Sonia Petronio, Sergio Berti, Paolo Caravelli, Carlo Giustarini, Fabrizio Nucci, Anna Maria Paci, Andrea Pieroni, Massimo Santini, Laura Spisni, Paolo Tognarelli. Documento descrittivo del percorso assistenziale pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST nella provincia di Pisa. 2013.